

O Fator de Crescimento Semelhante a Insulina (IGF-I) aumenta a proliferação celular, diminui a apoptose das células malignas, promove a angiogênese tumoral e facilita o aparecimento e a manutenção de vários tipos de câncer.

José de Felipe Junior

“Nada é pequeno para quem não tem a alma pequena”

Fernando Pessoa

“O médico cresce no coração e o fundamento mais valioso de sua arte de curar é o amor”

Paracelso

Os fatores de crescimento são necessários para o desenvolvimento e a regulação dos tecidos normais. O mais importante deles o IGF-I é considerado um dos principais fatores de sobrevivência celular adquirido nos milhões de anos de evolução, porque ele aumenta a proliferação celular mitótica e bloqueia a apoptose (Frysty – 2004 , Ibrahim - 2004).

São clássicos os conhecimentos sobre o hormônio do crescimento, GH. Ele é produzido na hipófise e depois de transformado em IGF-I pelo fígado age nos tecidos periféricos. É o lado endócrino do IGF-I, de acordo com a hipótese da somatomedina. Entretanto, a produção de IGF-I não se limita ao fígado, pois ele pode ser produzido localmente. É o lado autócrino e parácrino deste peptídeo (Sjogren – 1999 , Yakar – 1999).

O sistema GH/IGF(Growth Hormone/ Insulin-Like Growth Factor) desempenha papel crucial na carcinogênese. Evidências experimentais em abundância mostram que este sistema controla várias vias de sinalização independentes que culminam no aparecimento e manutenção dos mais variados tipos de câncer, incluindo os mais comuns, tais como: câncer de mama, de próstata, de pulmão e colo-retal.

O sistema GH/IGF promove a progressão do ciclo celular (mitose), previne a execução da apoptose, facilita a angiogênese tumoral, induz a invasão tumoral, assiste os oncogenes na transformação de células benignas em malignas, dificulta a diferenciação celular e provoca resistência ao tratamento habitual anticâncer.

O sistema GH/IGF compreende uma família de componentes: o peptídeo GH ; dois peptídeos efetores o IGF-I e o IGF-II ; dois receptores de membrana o IGF-IR e o IGF-IIR e seis proteínas que se ligam e transportam os IGFs, as IGF-BP de 1 a 6 (IGF-Binding Proteins). Os mais importantes da família são o IGF-I, o IGF-IR e o IGFBP-3. Cerca de 90% dos IGFs circulantes estão ligados ao IGFBP-3.

Na maioria das células as ações do IGF-I são mediadas pelo seu receptor IGF-IR, que está expresso em todos os tipos de células com exceção dos hepatócitos e dos linfócitos T (Werner – 1991 , Baserga – 1998).

Evidências relacionando o Sistema GH/IGF com o Câncer

Há mais de 50 anos observações clínicas indiretas mostravam que mulheres com câncer de mama submetidas a hipofisectomia (diminuição do eixo GH/IGF endócrino) apresentavam melhor prognóstico, o qual melhorava ainda mais com a ooforectomia (diminuição de estrogênio).

Outra evidência clínica do papel do IGF-I no desenvolvimento do câncer é que os pacientes com acromegalia (maior produção de GH pela hipófise e conseqüente maior produção de IGF-I pelo fígado) têm risco maior que a população em geral de apresentar vários tipos de câncer, especialmente o câncer colo-retal (Cats – 1996 , Jenkins – 2000 , Jenkins – 2001).

Muito interessante é a constatação que as pessoas mais altas apresentam maior risco de contrair câncer. A explicação aceita é a seguinte: as pessoas que mais cresceram foram aquelas que apresentaram maiores concentrações de IGF-I e insulina na fase pré adulta, fatores responsáveis pelo desenvolvimento físico acelerado e pela alta estatura. Recente trabalho extenso de revisão apontou para a associação entre a estatura e o risco de câncer, sendo que as pessoas mais altas apresentam um risco de 20 a 60% maior de contrair câncer dos mais variados tipos (Gunnell – 2001). Giovannucci em 2004 também mostrou a mesma associação.

Não existe correlação entre o peso e a altura ao nascer com o sistema IGF-I ou com o aparecimento de câncer na fase adulta (Johnsen – 2004).

Os IGFs e seus receptores estão envolvidos no desenvolvimento de vários tipos de câncer como : mama, próstata, pulmão, colo-retal, endométrio, osteosarcoma, neuroblastoma, pâncreas, ovário e testículo (Sullivan – 1995 , Toretsky – 1996 , Sachdev – 2001 , Moschos – 2002 , Dupont – 2003).

Trabalhos clínicos prospectivos indicam que indivíduos com altos níveis de IGF-I e níveis baixos ou normais de IGFBP-3 apresentam maior risco de contraírem câncer de mama, pulmão e colo-retal (Hankinson – 1998 , Ma e Pollak – 1999 , Giovannucci – 1999 , Manousos – 1999) . Entretanto existem controvérsias, pois, enquanto que Ma e Pollak em 1999 verificaram que altos níveis séricos de IGF-I e baixos níveis de IGFBP-3 estão independentemente associados com maior risco de câncer colo-retal ; el Atiq e colaboradores em 1994 mostravam que o aumento de IGFBP-3 e não a sua diminuição é que estava associado com o maior risco de câncer colo-retal .

Na verdade, deve ter acontecido algum erro metodológico de el Atiq porque, recentemente mostrou-se sem sombras de dúvidas que o aumento do IGFBP-3 é anti-proliferativo e pró-apoptótico e conseqüentemente o seu aumento acarreta diminuição do risco de desenvolvimento de câncer (Buckbinder – 1995 , Grinberg – 2000).

A exposição crônica a altos níveis de insulina e de IGF-I aumenta o risco de câncer dos mais variados tipos, sendo que a insulina funciona de um modo integrado com o IGF-I promovendo a proliferação celular maligna (Giovannucci – 2003 , Felipe – 2005) . A insulina aumenta a bioatividade do IGF-I porque aumenta a sua síntese e diminui os seus carregadores plasmáticos (IGFBP-1 e 2) . O aumento da insulina e do IGF-I no sangue é catastrófico, pois, a insulina ativa a glicólise anaeróbia , motor da mitose e o IGF-I ativa a

proliferação celular mitótica, ambos agindo sinergicamente e facilitando o aparecimento do fenótipo maligno (Kaaks – 2004).

Estudos Epidemiológicos

Grimberg em recente revisão enumerou uma série de estudos case-control publicados nos últimos 5 anos, associando altos níveis de IGF-I circulante e o risco para diferentes tipos de câncer (Grimberg – 2003).

Vários estudos epidemiológicos têm sistematicamente apontado que o elevado nível de IGF-I está associado com maior risco de câncer colo-retal , próstata, mama e pulmão. Citamos aqui em ordem: 4 estudos de câncer colo-retal , 4 de próstata, 4 de mama e 1 de pulmão : Ma-1999 , Peters-2003 , Nomura-2003 , Palmqvist-2002 , Chan-1998 , Chokkalingam-2001 , Stattin-2000 , Shi-2001 , Hankinson -1998 , Kaaks-2002 , Toniolo-2000 , Krajcik-2002 , Yu-1999.

Chan em 1998 foi o primeiro a demonstrar a relação entre o IGF-I e o câncer. Das 14.196 amostras de plasma guardadas desde 1982 para outro estudo, 520 casos de câncer de próstata surgiram no seguimento subsequente. Destes, 152 tinham plasma suficiente para dosar o IGF-I, IGF-II e o IGFBP-3. Pela primeira vez na literatura mundial Chan e colaboradores constataram correlação positiva entre os níveis de IGF-I e o risco de câncer de próstata. Homens no quartil superior quanto aos níveis de IGF-I apresentavam 4,3 vezes mais risco de desenvolver câncer de próstata quando comparados com o quartil inferior.

Em 2004, Renehan e colaboradores fizeram uma revisão sistemática e uma análise de meta-regressão de estudos “case-control” e elegeram 21 estudos incluindo 3.609 casos e 7.137 controles. Concluíram que altas concentrações séricas de IGF-I se associam com o aumento do risco de câncer de próstata e com o aumento do risco de câncer de mama na pré menopausa.

Em 2004, Vrieling e colaboradores estudaram o IGF-I e os IGFbps em relação a alguns hábitos alimentares em 224 mulheres no período pré menopausa e 162 no período pós menopausa com idade variando entre 49 e 69 anos. Os autores constataram que:

a - na pré menopausa

- a ingestão de álcool se associa com diminuição de IGF-I e aumento de IGFBP-3
- a alta ingestão de soja se associa com altas concentrações de IGFBP-2 (2,5 g/dia:3% de aumento)

b - na pós menopausa

- a alta ingestão de álcool se associa com baixos níveis de IGF-I (1,4 a 20g/dia:20% de diminuição)
- a alta ingestão de lignans de plantas se associa com altas concentrações de IGFBP-1 (1 mg/dia : 59% de aumento)

Neste estudo as calorias totais ingeridas ao dia e a quantidade de proteínas, de fitoestrógenos e de licopeno não se associaram com o IGF-I ou o IGFBP-3.

Lavigne em 2005 mostrou que as mulheres que estão mantendo o peso na pós menopausa e que ingerem álcool apresentam menores níveis de IGF-I . Este resultado é obtido com a ingestão de duas doses de álcool diárias (30g) , uma dose somente não provoca diminuição do IGF-I .

Dietas ricas em carboidratos aumentam modestamente e dietas ricas em gordura aumentam muito os níveis de IGF-I (Thissen – 1994). As dietas ricas em carboidratos aumentam a hiperinsulinemia e consigo o aumento do risco de câncer (Felippe – 2005a).

O leite é rico em proteínas, minerais e possui IGF-I bovino e em estudos de intervenção alimentar, altas ingestões de leite aumentam os níveis de IGF-I (Heaney – 1999).

Em vegetarianos parece que o leite de soja também mantém o IGF-I em níveis comparáveis aos da carne e dos laticínios (Allen – 2002), porém estudos bem controlados não mostraram nenhum efeito das isoflavonas da soja nos níveis de IGF-I e de IGFBP-3, principais elementos da família GH/IGF (Vrieling – 2004). Inclusive sendo a proteína da soja rica em aminoácidos não essenciais ela favorece o aumento do glucagon, que no fígado aumenta a produção de IGFBP-1 . Acresce que a quantidade relativamente baixa de aminoácidos essenciais da soja, diminui a síntese hepática do IGF-I (MaCarty – 1999).

IGF-I circulante (sistema endócrino) e IGF-I local (sistema parácrino e autócrino)

A influência do sistema IGF no desenvolvimento do câncer reflete suas ações sistêmicas (endócrinas) e as suas ações locais (autócrina e parácrina).

A maioria dos IGFs circulantes são produzidos no fígado em resposta ao estímulo do GH (Arany – 1994). Entretanto, recentemente Le Roith questionou as ações endócrinas clássicas do sistema GH/IGF e deu grande valor às ações autócrinas e parácrinas do IGF-I no crescimento e desenvolvimento normais (Le Roith – 2001). Estes efeitos locais foram também considerados importantes para facilitar a neovascularização tumoral (Bustin – 2002).

Uma indicação de que o IGF-I local contribui para manter os níveis circulantes de IGF-I de maneira independente do GH produzido pela hipófise é o fato de pessoas com hipofisectomia total apresentarem níveis circulantes de IGF-I próximas do normal ou mesmo normal (in Jenkins-2004).

Um dos fatores que aumenta a produção hepática de IGF-I é o PTH . Estudos epidemiológicos revelam que a baixa exposição à luz solar, a deficiência de vitamina D e a deficiência de cálcio se associam com aumento do risco de câncer de mama, de próstata e de colon. Sabe-se que todos esses fatores provocam o aumento da secreção de PTH e acredita-se que esse hormônio seja um promotor do câncer funcionando indiretamente aumentando a produção do IGF-I hepático (McCarty – 2000).

Resumindo , os IGFs são os fatores de crescimento mais abundantes na circulação, são produzidos virtualmente por todos os tecidos e agem de uma maneira endócrina, autócrina e parácrina. De uma maneira geral, normalmente 75% dos IGFs são produzidos pelo fígado (Yakar – 2002).

IGF-I e o seu receptor IGF-IR

As funções do IGF-I como fator de sobrevivência celular agindo como agente mitógeno e anti apoptótico estão bem descritos na literatura (Jenkins – 2004). O IGF-IR é o mediador da maioria das ações do IGF-I e do IGF-II .

O IGF-IR desempenha importante papel no fenótipo transformado (maligno). Possui forte atividade antiapoptótica sendo que a sua sub-regulação provoca má apoptose das células malignas. Nos últimos anos o IGF-IR emergiu como um receptor de características únicas, pois ele é considerado (sem desprezar o receptor de membrana da insulina) como o receptor da mitogênese, da transformação e da proteção contra a apoptose. Ele também diminui a adesão celular facilitando o aparecimento de metástases (Baserga – 2003 , Salerno – 2002).

O IGF-IR juntamente com o receptor da insulina (IRS-1) com o qual compartilha uma homologia de 70% , compreende o receptor tipo II da família das tirosino kinases, as quais estão envolvidas na proliferação celular . A ativação do IGF-IR pelo IGF-I provoca rápida

fosforilação da tirosina a qual estimula várias vias de sinalização e transdução que facilitam a proliferação celular (mitogênese).

O gene p53 selvagem ou nativo é talvez o mais importante fator supressor de tumor existente em nossas células. Pois bem, o gene p53 selvagem sub-regula a expressão do IGF-IR nos protegendo contra o câncer e o gene p53 mutante super-regula o IGF-IR facilitando o aparecimento do câncer (Werner – 1996). Infelizmente quase 50% dos tumores malignos humanos apresentam o gene p53 mutante.

IGFBP-3

Outro efeito do gene p53 nativo é induzir a produção de IGFBP-3, o qual , apenas recentemente descobriu-se que possui duas funções, isto é, além de ser o principal carregador do IGF-I diminuindo desta forma a sua concentração sérica; o próprio IGFBP-3 possui efeitos apoptóticos diretos (Grinberg – 2000 , Buckbinder – 1995).

Desta forma o IGFBP-3 desempenha funções independentes, participando ativamente nas vias apoptóticas de sinalização desencadeadas pelo p53, tais como: WT-1 (Dong - 1997) , citocinas (Rajah – 1997 , Katz – 1999 , Rozen - 1998), e ácido retinoico (Gucev – 1996 , Hwa – 1997 , Han - 1997) funcionando como fator de proteção contra os efeitos carcinogênicos do IGF-I e do GH.

Em recente revisão mostrou-se que além de induzir a apoptose, o IGFBP-3 possui efeitos diretos na inibição da proliferação celular. Vários trabalhos clínicos citados na revisão mostraram que pessoas com altos níveis de IGFBP-3 apresentam menor risco de apresentar câncer de mama, de próstata, de pulmão e colo-retal (Ali – 2003).

O meio intersticial dentro de tumores sólidos é ácido. In vitro mostrou-se que a um pH de 5,8 acontece um aumento da ligação do IGF-I à sua proteína transportadora o IGFBP-3 e não ao receptor IGF-R1 e esta ligação não possui efeito na proliferação celular.(Forsten – 2001).

Resumindo, o IGFBP-3 além de diminuir a concentração de IGF-I circulante , apresenta efeitos diretos inibindo a proliferação celular e induzindo a apoptose das células tumorais.

Proliferação Celular Maligna - O Ciclo Celular e o Sistema IGF

Os tumores malignos são caracterizados pela proliferação celular anormal resultado de alterações dos mecanismos que regulam o ciclo celular. O conhecimento dos fatores que interferem em tais mecanismos são de grande valor para podermos interferir na evolução do processo de carcinogênese isto é, na prevenção e no tratamento do câncer (Sandhu – 2000 , Sherr – 2000 , Malumbres – 2001).

A seguir veremos os efeitos do sistema IGF sobre os vários componentes do ciclo celular de acordo com revisão feita por Dupont e colaboradores em 2003.

Ciclo Celular e os Efeitos do Sistema IGF

O ciclo celular é composto por 5 fases:

1. Fase G0 : fase de quiescência (não reprodução)
2. Fase G1 : fase de pré síntese de DNA
3. Fase S : fase de síntese de DNA e de replicação de cromossomas
4. Fase G2 : fase do intervalo pré-mitótico
5. Fase M : fase da mitose

O sistema IGF age em todas as fases do ciclo celular promovendo e acelerando cada uma delas facilitando desta maneira a proliferação mitótica.

Fase G0/G1

Antes de entrar no ciclo celular as células precisam acumular suficiente material translacional, principalmente ribossomas, para proporcionar o processamento rápido das transcrições do ciclo celular. A biogênese dos ribossomas é a chave da proliferação celular e ocorre na fase G1.

O IGF-I ativa a P70S6 kinase a qual promove a fosforilação da proteína S6 do ribossoma e facilita a passagem da fase Go para a G1. Assim sendo, o IGF-I ativa a biogênese dos ribossomas.

Fase G1/S

Nas células normais a transição da fase G1 para S requer a atividade de duas classes de CDKs (ciclin dependent kinases): CDK4/6 e CDK2. As CDK4/6 agem nas fases iniciais hiperfosforilando a proteína retinoblastoma , liberando fatores de transcrição e contribuindo para a ativação das kinases necessárias para a progressão da fase G1 para S. A CDK2 é necessária para completar a fase G1 e iniciar a fase S.

Os IGFs aumentam a proliferação celular regulando a expressão e a atividade de várias moléculas envolvidas na progressão G1/S do ciclo celular. O sistema IGF age principalmente regulando as ciclinas/CDKs e as CDKIs (ciclin dependent kinase inhibitors).

Fase G2/M

A célula que completou a fase S de síntese de DNA, passará para a fase M de mitose sem a necessidade de fatores de crescimento (IGFs). Entretanto , a falta de IGFs retarda profundamente a fase G2 e assim os IGFs também são necessários para a passagem G2/M.

Desta forma, os IGFs são importantes ,como já escrevemos, em todas as fases do ciclo celular.

Apoptose

O IGF-I é um poderoso agente anti apoptótico, funcionando em várias frentes do campo de batalha para a sobrevivência maligna.

Acredita-se que as células tumorais apresentem um bloqueio de diferenciação que as torna mais susceptíveis que as células normais à indução de apoptose. Desta forma, mecanismos que inibam a apoptose e promovam a sobrevivência através de vias como IGF-IR são ativamente selecionadas pelas células tumorais.

O IGF-I super- regula a expressão da proteína antiapoptótica Bcl-xl, fosforila a pró-caspase-9 impedindo a sua ativação em caspase-9, potente agente apoptótico e impede a progressão da cascata das caspases agindo sobre a caspase-3. Todos esses fatores impedem a apoptose da célula tumoral (Parrizas – 1997). O IGF-I também protege as células do câncer de colon de sofrerem apoptose pelo fator de necrose tumoral - TNF-alfa (Remacle-Bonnet - 2000).

Outro modo de ação do IGF-I é através da via PI3K/Akt que protege as células tumorais da apoptose (Kulik – 1997 , Peruzzi –1999 , Kulik – 1998).

Angiogênese

Tumores acima de certo tamanho dependem da formação de novos vasos para continuarem a crescer, sendo o VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) o principal fator que facilita esse processo. Sabe-se que a sinalização através do receptor IGF-IR aumenta a expressão do VEGF a nível de transcrição e de estabilização de RNA mensageiro facilitando portanto o processo de neo-vascularização tumoral (Akagi – 1998). O mecanismo parece envolver a via MAPK por ativação do fator-1 induzível pela hipóxia (Fukuda – 2002).

Metástases

O IGF-I regula a motilidade das células do câncer de mama ativando o receptor 2 da insulina na membrana celular (IRS-2) . O IGF-I também estimula a migração de vários tipos de células, propiciando o aumento numérico das metástases (Jackson – 2001).

Linhagens de células de câncer de próstata metastáticas em osso de rato expressam até 100 vezes mais receptores de IGF-I do que as suas parentes não metastáticas (Rubin – 2004).

A administração de IGF-I a animais com câncer de colon aumenta o potencial metastático do tumor, sendo o processo acompanhado pelo aumento da expressão do VEGF (Wu – 2002).

Interação IGF-I e Hormônios Sexuais : Estrógenos e Andrógenos

O IGF-I promove a progressão do ciclo celular por seus próprios méritos e também pela interação com outras moléculas, como os estrógenos e os andrógenos.

O IGF-I e o IGF-II são potentes agentes mitógenos para o câncer de mama e o câncer de próstata agindo sinergicamente ou aditivamente aos estrógenos e aos andrógenos respectivamente.

Os estrógenos e a família GH/IGF-I funcionam em conjunto estimulando a proliferação do epitélio mamário normal aumentando o risco de câncer de mama (Laban - 2002).

O tamoxifeno, um antagonista do estrógeno, bloqueia a proliferação de células do câncer de mama mediada pelo IGF-I in vitro e diminui os níveis sanguíneos do IGF-I in vivo (Guvakova -1997 , Bonanni - 2001). Este último efeito é devido ao fato de o tamoxifeno aumentar as ações da somatostatina e de inibir diretamente a expressão do IGF-I , além de outros efeitos na família GH/IGF, acrescido das ações em receptores (Tannenbaum – 1992 , Huynh – 1993).

Conclusão

Todos os mecanismos de sobrevivência das células cancerosas, incluindo o sistema IGF, foram adquiridos pelas células normais durante o processo evolutivo, com a finalidade de se manterem vivas apesar das condições desfavoráveis do meio ambiente. A células malignas lançam mão de todos esses mecanismos adquiridos em milhões de anos de evolução simplesmente para sobreviverem. A quimioterapia e a radioterapia fatores de agressão do mais alto grau desencadeiam e exacerbam esses mecanismos de sobrevivência e tornam as células que não morreram, resistentes ao tratamento subsequente. Devemos nos lembrar que as células cancerosas quando agredidas também aumentam a geração de outras substâncias como o fator de transcrição nuclear NF-KappaB o qual também é um fator de sobrevivência das células normais e que as células malignas sabem muito bem utilizar (Felippe – 2004 fevereiro).

As células cancerosas são carne da nossa própria carne apenas um pouco diferentes e por assim serem lutam com as armas das nossas próprias células normais para sobreviverem e portanto apresentam aguçados todos os mecanismos de proliferação celular , de proteção apoptótica e ainda não respeitam o território sagrado das células vizinhas, invadem e tomam conta de novos territórios. Entretanto as células normais estão em muito maior número e teriam condições de se defenderem se não tivessem sido pegas de "surpresa" porque o hospedeiro , o ser humano constituído por elas, as maltratou contínua e ininterruptamente por muito tempo, até que um grupo se rebelou e começou a viver por si só : o câncer (Felippe – 2005b)

As medidas terapêuticas modernas que matam as células malignas ou queimando com a radioterapia ou intoxicando com a quimioterapia, em última análise estão selecionando células malignas resistentes e portanto mais aptas de tomarem conta do hospedeiro.

Muito mais racional é fazer com que as células rebeldes voltem ao convívio junto às células normais com medidas de diferenciação celular : matamos as células malignas irreversíveis e transformamos as não tão malignas em benignas. Podemos fazer tudo isso utilizando nutrientes e substâncias que fazem parte do nosso organismo, para fortalecer o nosso sistema de defesa e corrigir as alterações metabólicas que originaram essas células um pouco diferentes (Felippe- 2005c)

Os fatos descritos nesta revisão nos mostram que o sistema IGF deve ser considerado como um fator independente de risco de câncer e portanto não pode ser esquecido quando pretendemos ter sucesso no tratamento do câncer. Estratégias mais inteligentes devem inclui-lo nas medidas educadoras de diferenciação celular, usando de base substâncias íntimas da nossa própria biologia.

"A medicina nada mais é que a fisiologia do homem enfermo"

Magendie

"A fisiologia de hoje é a medicina de amanhã"

Starling

Referências Bibliográficas :

1. Akagi, Y.; Liu,W.; Zebrowski, B.; Xie, K.; Ellis, L.M.. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by insulin-like growth factor-I. *Cancer Research* 58:4008-4014, 1998.
2. Ali, O.; Cohen, P.; Lee, K.W.. Epidemiology and biology of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) as an anti-cancer molecule. *Horm Metab Res*; 35(11-12): 726-33, 2003.
3. Allen, N.E.; Appleby, P.N.; Davey, G.K.; Kaaks, R.; Rinaldi, S.; Key, T.J.. The association of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women meat-eaters , vegetarians , and vegans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1441-1448, 2002.
4. Arany, E.; Afford, S.; Strain, A.J.; Winwood, P.J.; Arthur, M.J.; Hill, D.J.. Differential cellular synthesis of insulin-like growth factor

- binding protein 1 and IGFBP- 3 within human liver. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1871-1876, 1994.
5. Atiq, F.; Garrouste, F.; Remacle-Bonnet, M. ; Sastre, B.; Pommier, G.. Alterations in serum levels of insulin-like growth factors and insulin-like growth –factor-binding proteins in patients with colorectal cancer . *International Journal of Cancer* 57:491-497, 1994.
 6. Baserga, R.. The IGF-IR receptor in normal and abnormal growth , *Hormones and Growth Factors in Development and Neoplasia* 269-287, 1998.
 7. Baserga, R.; Peruzzi, F.; Reiss, K.. The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int. J. Cancer* 107:873-877, 2003.
 8. Bonanni, B.; Johansson, H.; Gandini, S.; Guerrieri-Gonzaga, A.; Torrissi, R.; Sandri, M.T.; Cazzaniga, M.; Mora, S.; Robertson, C.; Lien, E.A.; Decensi, A.. Effect of low dose tamoxifen on the insulin-like growth factor system in healthy women. *Breast Cancer Research and Treatment* 69:21-27,2001.
 9. Buckbinder, L.; Talbott, R.; Velasco-Miguel, S. ; Takenaka, I., Faha , B.; Seizinger, B.R.; Kley, N. Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53 . *Nature* 377:646-649, 1995.
 10. Bustin, S.A. ; Dorudi, S.; Phillips, S.M.; Feakins, R.M.; Jenkins, P.J.. Local expression of insulin-like growth factor-I affects angiogenesis in colorectal cancer. *Tumour Biology* 23:130-138, 2002.
 11. Cats, A.; Dullaart, R.P.; Kleibeuker, J.H.; Kuipers, F.; Sluiter, W.J.; Hardonk, M.J.; Vries, E.G.. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly . *Cancer Research* 56: 523-526, 1996.
 12. Chan, J.M.; Stampfer, M.J.; Giovannucci, E.; Gann, P.H.; Ma, J.; Wilkinson, P.; Hennekens, C.H.; Pollak, M.. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk : a prospective study, *Science* 279: 563-565,1998.
 13. Chokkalingam, A.P.; Pollak, M.; Fillmore, C.M.; Gao, Y.T.; Stanczyk, F.Z.; Deng, J.; Sesterhenn, I.A.; Mostofi, F.K.; Fears, T.R.; Madigan, M.P.; Ziegler, R.G.; Fraumeni, J.J.F.; Hsing, A.W.. Insulin-like growth factors and prostate cancer : a population-based case-control study in China . *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10:421-427, 2001.
 14. Dong., G.; Rajah, R.; Vu, T.; Hoffman, A.R.; Rosenfeld, R.G.; Roberts, C.T. Jr.; Peehl, D.M.; Cohen, P.. Decreased expression of Wilms' tumor gene WT-1 and elevated expression of insulin growth factor- II (IGF-II) and type 1 IGF receptor genes in prostatic stromal cells from patients with benign prostatic hyperplasia . *J Clin Endocrinol Metab* 82:2198-2203, 1997.
 15. Dupont, J.; Pierre, A.; Froment, P.; Moreau, C.. The insulin-like growth factor axis in cell cycle progression. *Horm Metab Res ;* 35(11-12):740-50,2003.
 16. Felipe, J.J.. Tratamento do câncer com medidas e drogas que inibem o fator de transcrição NF-KappaB. *Revista Eletrônica da Associação Brasileira de Medicina Complementar . www.medicinacomplementar.com.br*. Tema do mês de fevereiro de 2004.
 17. Felipe, J.J.. A insulinemia elevada possui papel relevante na fisiopatologia do infarto do miocárdio, do acidente vascular cerebral e do câncer . *Revista Eletrônica da Associação Brasileira de Medicina Complementar . www.medicinacomplementar.com.br .* Tema do mês de março de 2005 a .
 18. Felipe, J.J.. Câncer : população rebelde de células esperando por compaixão e reabilitação. *Revista Eletrônica da Associação Brasileira de Medicina Complementar . www.medicinacomplementar.com.br .* Biblioteca de Câncer – 2005 b .
 19. Felipe, J.J.. Estratégia oxidante nutricional antineoplásica . *Revista Eletrônica da Associação Brasileira de Medicina Complementar . www.medicinacomplementar.com.br .* Biblioteca de Câncer – 2005 c .
 20. Forsten, K.E.; Akers, R.M.; San Antonio, J.D.. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 regulation of IGF – I is altered in an acidic extracellular environment. *J Cell Physiol*; 189(3):356-65, 2001.
 21. Frystyk, J.. Free insulin-like growth factors - - measurements and relationships to growth hormone secretion and glucose homeostasis. *Growth Horm IGF Res*; 14(5):337-75, 2004.
 22. Fukada, R.; Hirota, K.; Fan, F.; Jung, Y.D.; Jung, L.M.; Semenza, G.L.. Insulin-like growth factor 1 induces hypoxia-inducible factor 1-mediated vascular endothelial growth factor expression, which is dependent on MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling in colon cancer cells. *Journal of Biological Chemistry* 277:38205-38211, 2002.
 23. Giovannucci, E.. Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and risk of cancer . *Hormone Research* 51(suppl 3) 34-41, 1999.
 24. Giovannucci, E.; Rimm, E.B.; Liu, Y.; Willett, W.C.. Height predictors of C-peptide and cancer risk in men. *Int J Epidemiol*; 33(1);217-25, 2004.
 25. Giovannucci, E.. Nutrition , insulin, insulin-like growth factors and cancer . *Medline* 1993-2005.
 26. Grimberg, A.. P53 and IGFBP-3: apoptosis and cancer protection. *Mol Genet Metab*; 70(2):85-98, 2000.
 27. Grimberg, A.. Mechanisms by which IGF-I may promote cancer. *Cancer Biol Ther*; 2(6):630-5, 2003.
 28. Gucev, Z.S.; Oh, Y.; Kelley, K.M.; Rosenfeld, R.G.. Insulin-like growth factor binding protein 3 mediates retinoic acid – and transforming growth factor beta2-induced growth inhibition in human breast cancer cells. *Cancer Res* 56:1545-1550, 1996.
 29. Gunnell, D.; Okasha, M.; Davey Smith, G.; Oliver, S.E.; Sandhu, J.; Holly, J.M.; Height, leg length , and cancer risk: a systematic review . *Epidemiol Rev* 23:313-342, 2001.
 30. Guvakova, M.A.; Surmacz, E.. Tamoxifen interferes with the insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR) signaling pathway in breast cancer cells. *Cancer Research* 57:2606-2610, 1997.
 31. Han, G.R.; Dohi, D.F.; Lee, H.Y.; Rajah, R.; Walsh, G.L.; Hong, W.K.; Cohen, P.; Kurie, J.M.. All – trans-retinoic acid increases transforming growth factor-beta 2 and insulin-like growth factor binding protein-3 expression through a retinoic acid receptor-alpha-dependent signaling pathway. *J Biol Chem* 272:13711-13716, 1997.
 32. Hankinson , S.E.; Willett, W.C.; Colditz, G.A.; Hunter, D.J.; Michaud, D.S.; Deroo, B.; Rosner, B.; Speizer, F.E.; Pollak, M.. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 351:1393-1396, 1998.
 33. Heaney, R.P.; McCarron, D.A.; Dawson-Hughes, B.; Oparil, S.; Berga, S.L.; Stern, J.S.. Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults . *J Am Diet Assn* 99:1228-1233, 1999.
 34. *Horm Metab Res* 35(11-12) pags. 694-704, 2003.
 35. Huynh, H.T.; Tetenes, E.; Wallace, L.; Pollak, M.. In vivo inhibition of insulin-like growth factor I gene expression by tamoxifen. *Cancer Research* 53:1727-1730, 1993.
 36. Hwa, V.; Oh, Y.; Rosenfeld, R.G.. Insulin-like growth factor binding protein – 3 and – 5 are regulated by transforming growth factor-beta and retinoic acid in the human prostate adenocarcinoma cell line PC-3 . *Endocrine* 6:235-242, 1997.
 37. Ibrahim, Y.H.; Yee, D.. Insulin-like growth factor-I and cancer risk .*Growth Hormone & IGF Research* 14: 261-269,2004.
 38. Jackson, J.G.; Zhang, X.; Yoneda, T.; Yee, D.. Regulation of breast cancer cell motility by insulin receptor substrate – 2 (IRS-2) in metastatic variants of human breast cancer cell lines, *Oncogene* 20:7318-7325, 2001.
 39. Jenkins, P.J.; Frajese, V.; Jones, A-M.; Camacho-Hubner, C.; Lowe, D.G.; Fairclough, P.D.; Chew, S.L.; Grossman, A.B.; Monson, J.P.; Besser, G.M. IGF-I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85:3218-3221, 2000.
 40. Jenkins, P.J.; Besser, M.. Clinical perspective : acromegaly and cancer: a problem. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86:2935-2941, 2001.
 41. Jenkins, P.J.; Bustin, S.A. . Evidence for a link between IGF-I and cancer . *European Journal of Endocrinology* 151:S17-S22, 2004.
 42. Johnsen, S.P.; Sorensen, H.T.; Thomsen, J.L.; Gronbaek, H.; Flyvbjerg, A.; Engberg, M.; Lauritzen, T.. Markers of fetal growth and serum levels of insulin-like growth factor (IGF) I, - II and IGF binding protein 3 in adults . *Eur J Epidemiol*; 19(1):41-7, 2004.
 43. Kaaks, R.; Lindin, E.; Rinaldi, S.; Manjer, J.; Biessy, C.; Soderberg, S.; Lenner, P.; Janzon, L.; Riboli, E.; Berglund, G.; Hallmans, G.. Prospective study of IGF-I, IGF-binding proteins , and breast cancer risk, in northern and southern Sweden . *Cancer Causes Control*, 13:307-316, 2002.
 44. Kaaks, R.. Nutrition , insulin, IGF-1 metabolism and cancer risk: a summary of epidemiological evidence. *Novartis Found Symp*; 262:247-60; discussion 260-68, 2004.

45. Katz, J.; Nasatzky, E.; Werner, H.; Le Roith, D.; Shemer, J.. Tumor necrosis factor alpha and interferon gamma-induced cell growth arrest is mediated via insulin-like growth factor binding protein-3. *Growth Horm IGF Res* 9:174-178, 1999.
46. Krajcik, R.A.; Borofsky, N.D.; Massardo, S.; Orentreich, N.. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 11:1566-1573, 2002.
47. Kulik, G.; Klippel, A.; Weber, M.J.. Antiapoptotic signalling by the insulin-like growth factor I receptor, phosphatidylinositol 3-kinase, and Akt. *Mol. Cell. Biol.* 17:1595-1606, 1997.
48. Kulik, G.; Weber, M.J.. Akt-dependent and -independent survival signaling pathways utilized by insulin-like growth factor I, *Mol. Cell. Biol.* 18:6711-6718, 1998.
49. Laban, C.; Bustin, S.A.; Jenkins, P.J.. The GH-IGF-I axis and breast cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 14:28-34, 2002.
50. Lavigne, J.A.; Baer, D.J.; Wimbrow, H.H.; Albert, P.S.; Brown, E.D.; Judd, J.T.; Campbell, W.S.; Giffen, C.A.; Dorgan, J.F.; Hartman, T.J.; Barrett, J.C.; Hursting, S.D.; Taylor, P.R.. Effects of alcohol on insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*; 81(2):503-7, 2005.
51. Le Roith, D.; Bondy, C.; Yakar, S.; Liu, J.L.; Butler, A.. The somatomedin hypothesis. *Endocrine Reviews*, 22:53-74, 2001.
52. LeRoith, D.; Roberts, C.T.. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett*; 195(2):127-37, 2003.
53. Ma, J.; Pollak, M.N.; Giovannucci, E.; Chan, J.M.; Tao, Y.; Hennekens, C.H.; Stampfer, M.J.. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J. Natl. Cancer Inst.* 91:620-625, 1999.
54. Malumbres, M.; Barbacid, M.. To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer. *Nat Rev Cancer* 1:222-231, 2001.
55. Manousos, O.; Souglakos, J.; Bosetti, C.; Tzonou, A.; Chatzidakis, V.; Trichopoulos, D.; Adami, H.O.; Mantzoros, C.. IGF-I and IGF-II in relation to colorectal cancer. *International Journal of Cancer* 83: 15-17, 1999.
56. McCarty, M.F. Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity. *Med Hypotheses*; 53(6): 459-85, 1999.
57. McCarty, M.F. Parathyroid hormone may be a cancer promoter - an explanation for the decrease in cancer risk associated with ultraviolet light, calcium, and vitamin D. *Med Hypotheses*; 54(3):475-82, 2000.
58. Moschos, S.J.; Mantzoros, C.S.. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 63:317-332, 2002.
59. Nomura, A.M.; Stemmermann, G.N.; Lee, J.; Pollak, M.N.. Serum insulin-like growth factor I and subsequent risk of colorectal cancer among Japanese-American men. *Am. J. Epidemiol.* 158:424-431, 2003.
60. Palmqvist, R.; Hallmans, G.; Rinaldi, S.; Biessy, C.; Stenling, R.; Riboli, E.; Kaaks, R.; Plasma insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3, and risk of colorectal cancer: a prospective study in northern Sweden. *Gut* 50:642-646, 2002.
61. Parrizas, M.; LeRoith, D.. Insulin-like growth factor-1 inhibition of apoptosis is associated with increased expression of the bcl-xL gene product. *Endocrinology* 138:1355-1358, 1997.
62. Peruzzi, F.; Prisco, M.; Dews, M.; Salomoni, P.; Grassilli, E.; Romano, G.; Calabretta, B.; Baserga, R.. Multiple signaling pathways of the insulin-like growth factor 1 receptor in protection from apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 19:7203-7215, 1999.
63. Peters, G.; Gongoll, S.; Langner, C.; Mengel, M.; Piso, P.; Klempnauer, J.; Ruschoff, J.; Kreipe, H.; Wasielewski, R.. IGF-1R, IGF-1 and IGF-2 expression as potential prognostic and predictive markers in colorectal-cancer. *Virchows Arch* 443:139-145, 2003.
64. Rajah, R.; Valentinis, B.; Cohen, P.. Insulin-like growth factor-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-B1 on programmed cell death through a p53-and IGF-independent mechanism. *J Biol Chem* 272:12181-12188, 1997.
65. Remacle-Bonnet, M.M.; Garrouste, F.L.; Heller, S.; Andre, F.; Marvaldi, J.L.; Pommier, G.J.. Insulin-like growth factor-I protects colon cancer cells from death factor-induced apoptosis by potentiating tumor necrosis factor alpha-induced mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappaB signaling pathways. *Cancer Research* 60:2007-2017, 2000.
66. Renehan, A.G.; Zwahlen, M.; Minder, C.; O'Dwyer, S.T.; Shalet, S.M.; Egger, M.. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein -3, and cancer risk: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 363(9418)pages. 1346-53, 2004.
67. Rozen, F.; Zhang, J.; Pollak, M.. Antiproliferative action of tumor necrosis factor-alpha on MCF-7 breast cancer cells is associated with increased insulin-like growth factor binding protein-3 accumulation. *Internat J Oncol* 13:865-869, 1998.
68. Rubin, J.; Chung, L.W.; Fan, X.; Zhu, L.; Murphy, T.C.; Nanes, M.S.; Rosen, C.J.. Prostate carcinoma cells that have resided in bone have an upregulated IGF-I axis. *Prostate* 58:41-49, 2004.
69. Sachdev, D.; Yee, D.. The IGF system and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 8:197-209, 2001.
70. Salerno, M.L.; Morelli, C.; Roterberg, T.. Role of the IGF-1 receptor in the regulation of cell-cell adhesion: implications in the cancer development and progression. *J Cell Physiol* 194:108-116, 2002.
71. Sandhu, C.; Slingerland, J.. Deregulation of the cell cycle in cancer. *Cancer Detect Prev* 24:107-118, 2000.
72. Sherr, C.J.; Cancer and cell cycles revisited. *Cancer Res* 60:3689-3695, 2000.
73. Shi, R.; Berkel, H.J.; Yu, H.. Insulin-like growth factor-I and prostate cancer: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* 85:991-996, 2001.
74. Stattin, P.; Bylund, A.; Rinaldi, S.; Biessy, C.; Dechaud, H.; Stenman, U.H.; Egevad, L.; Riboli, E.; Hallmans, G.; Kaaks, R.. Plasma insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-binding proteins, and prostate cancer risk: a prospective study. *J. Natl. Cancer Inst.* 92:1910-1917, 2000.
75. Sullivan, K.A.; Castle, V.P.; Hanash, S.M.; Feldman, E.L.. Insulin-like growth factor II in the pathogenesis of human neuroblastoma. *Am J Pathol* 147:1790-1798, 1995.
76. Tannenbaum, G.S.; Gurd, W.; Lapointe, M.; Pollak, M.. Tamoxifen attenuates pulsatile growth hormone secretion: mediation in part by somatostatin. *Endocrinology* 130: 3395-3401, 1992.
77. Thissen, J.P.; Ketelslegers, J.M.; Underwood, L.E.. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocr Rev*, 15:80-101, 1994.
78. Toniolo, P.; Bruning, P.F.; Akhmedkhanov, A.; Bonfrer, J.M.; Koenig, K.L.; Lukanova, A.; Shore, R.E.; Zeleniuch-Jacquotte, A.. Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. *Int. J. Cancer* 88:828-832, 2000.
79. Toretsky, J.A.; Helman, L.J.. Involvement of IGF-II in human cancer. *J Endocrinol* 149:367-372, 1996.
80. Vrieling, A.; Voskuil, D.W.; Mesquita, H.B.B.; Kaaks, R.; Noord, P.A.H.; Keinan-Boker, L.; Gils, C.H.; Peeters, P.H.M.. Dietary determinants of circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF binding proteins 1, -2 and -3 in women in the Netherlands. *Cancer Causes and Control* 15:787-796, 2004.
81. Werner, H.; Woloschack, M.; Stannard, B.; Shen-Orr, Z.; Roberts, C.; LeRoith, D.. The insulin-like growth factor receptor: molecular biology, heterogeneity, and regulation. *Insulin-like Growth Factors: Molecular and Cellular Aspects* 18-48, 1991.
82. Werner, H.; Karnieli, E.; Rauscher, F.J.; LeRoith, D.. Wild-type and mutant p53 differentially regulate transcription of the insulin-like growth factor I receptor gene. *PNAS* 93:8318-8323, 1996.
83. Wu, Y.; Yakar, S.; Zhao, L.; Hennighausen, L.; LeRoith, D.. Circulating insulin-like growth factor-I levels regulate colon cancer growth and metastasis. *Cancer Research* 62:1030-1035, 2002.
84. Yakar, S.; Wu, Y.; Setser, J.; Rosen, C.J.. The role of circulating IGF-I: lessons from human and animal models. *Endocrine*; 19(3):239-48, 2002.
85. Yu, H.; Spitz, M.R.; Mistry, J.. Plasma levels of insulin-like growth factor-I and lung cancer risk: a case-control analysis. *J. Natl. Cancer Inst* 91:151-56, 1999.