

A szénhidrát-anyagcsere és a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatok jellemzésére szolgáló új marker, a szérumprogranulin diagnosztikai és prognosztikai szerepéről

Nádró Bíborka dr. ■ Sztanek Ferenc dr. ■ Lőrincz Hajnalka dr.
Páll Dénes dr. ■ Paragh György dr. ■ Harangi Mariann dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék,
Belgyógyászati Intézet, Debrecen

A progranulin egy újonnan felfedezett multifunkcionális glikoprotein, amely összefüggésben van az elhízás és a cukorbetegség kialakulásával. A progranulin a tumornekrózisfaktor- α endogén antagonistája, kompetitíven kötődik annak receptorához, így antiinflammatoricus aktivitással rendelkezik. Érdekes módon korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a progranulin szérumszintje emelkedett a cukorbetegségben, és összefüggésbe hozták a cukorbetegség bizonyos komplikációival, beleértve a micro- és macroangiopathiát, a macroalbuminuriát és a csökkent vesefunkciót. Továbbá a hyperprogranulinaemia közrejátszhat az elhízáshoz társuló inzulinrezisztencia patogenezisében. A cikkben összefoglaljuk a jelenleg elérhető adatokat a progranulinnak – mint új markernek – a szénhidrát-metabolizmusban és a gyulladásban betöltött szerepére vonatkozóan.

Orv Hetil. 2019; 160(25): 973–979.

Kulcsszavak: progranulin, gyulladás, diabetes mellitus, microangiopathia

Diagnostic and prognostic roles of serum progranulin, a novel marker of the carbohydrate metabolism and inflammation

Progranulin is a recently recognized multifunctional glycopeptide shown to be related to obesity and diabetes mellitus. Progranulin is an endogenous antagonist of tumor necrosis factor- α by competitively binding to its receptor, therefore, it exerts anti-inflammatory activity. Paradoxically, previous studies have shown that serum levels of progranulin were elevated in patients with diabetes and associated to its complications including micro- and macroangiopathies, macroalbuminuria or reduced renal function. Moreover, hyperprogranulinemia may be involved in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance. The review summarizes the currently available data on progranulin as a novel marker of the carbohydrate metabolism and inflammation.

Keywords: progranulin, inflammation, diabetes mellitus, microangiopathy

Nádró B, Sztanek F, Lőrincz H, Páll D, Paragh Gy, Harangi M. [Diagnostic and prognostic roles of serum progranulin, a novel marker of the carbohydrate metabolism and inflammation]. Orv Hetil. 2019; 160(25): 973–979.

(Beérkezett: 2018. november 9.; elfogadva: 2018. november 29.)

Rövidítések

BMI = (body mass index) testtömegindex; CpG = (cytosine-phosphate-guanine) citozin-foszfát-guanin; ERK = (extracellular signal-regulated kinase) extracellulárisan szabályozott kináz; grn = granulin; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein; IFG = (impaired fasting glucose) emelkedett éhomi vércukor; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent cukortolerancia; IRS = inzulinreceptor-szubsztrát; kDa = kilodalton; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; mRNS = (messenger) hírvivő RNS; PI3K = foszfatidilinozitol-3-kináz; pgrn = progranulin; RNS = ribonukleinsav; SLPI = (secretory leukocyte protease inhibitor) szekretoros leukocita proteáz inhibitor; TNF α = (tumor necrosis factor alpha) tumornekrózisfaktor-alfa

A 2-es típusú diabetes mellitus napjainkban világszerte népbetegségnek számít; jelenlegi globális becsült prevalenciája 8,8%, azaz minden 11 emberből egyet érint [1, 2]. Az egyre növekvő átlagéletkor, a túlsúly és elhízás gyakoribbá válása miatt a prevalencia várhatóan tovább nő az elkövetkezendő években. A diabetes jelentősen növeli a macroangiopathia, azaz a szív- és érrendszeri betegségek [3] és egyes microangiopathiás szövődmények, köztük a retinopathia, a neuropathia és a nephropathia kialakulásának kockázatát [4, 5], melyek alapvetően meghatározzák a betegek életminőségét és életkilátásait. Ismert, hogy a krónikus gyulladással járó folyamatok elősegítik a diabetes és ezzel párhuzamosan az érlemezésedet, valamint egyéb szövődmények kialakulását [6]. Ugyanakkor a mindennapi gyakorlatban nehéz olyan markert találni, mely előre jelezheti a diabeteses betegek cardiovascularis kockázatát és a szövődmények kialakulásának valószínűségét. A tradicionális diabetesbiomarkerek mellett intenzíven kutatják újabb, főként a gyulladással járó folyamatokat szabályozó markerek lehetséges alkalmazását [7–9]. Az utóbbi években néhány új fehérje potenciális szerepe merült fel, ezek közé tartozik a progranulin.

A progranulin mint növekedési faktor

A progranulin egy erősen glikolizált, 68,5 kDa molekulású növekedési faktor [10–14], amelyet epithelinprekursoroknak [11], acrograninnak [13] vagy PC-sejt-eredetű növekedési faktornak [12] is neveznek. A progranulint számos kutatócsoport egymástól függetlenül fedezte fel, ez magyarázza a szinonimák megjelenését. A növekedési faktorok és a hozzájuk kapcsolódó jelátviteli útvonalak számos biológiai folyamatban vesznek részt, szabályozzák a fejlődést, az egészséges szövetek fenntartását és javítását. Ezekon kívül kóros folyamatok résztvevői is lehetnek, mint például tumorkialakulás és -progresszió. A progranulin az extracellulárisan szabályozott kináz (ERK) és foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) útvonalon keresztül részt vesz a szöveti gyógyulás, valamint a tumorképződés folyamatának szabályozásában [15]. A progranulin jelentősége felmerült különböző malignus betegségek kialakulásában, köztük az emlő- [16], a pete-

fészek- [17], különböző emésztőszervi [18] és vesedaganatok [19] esetén.

A progranulin a szerkezetét tekintve 7,5 ismétlődő egységből épül fel, melyben egy egység 12 ciszteingranulin-doménből áll [20]. A granulin/epithelin egység 4, egymás feletti β -redőből áll, melyek tekeredő, létraszerű formációt alkotnak, melyben diszulfidhidak alkotnak egy központi tengelyt (1. ábra) [21]. Ez a szerkezeti motívum más fehérjékben nem fordul elő, kivéve bizonyos növényi tiol-proteázokat [20, 22].

A humán genomon egy progranulin gént azonosítottak, GRN (PGRN-gén), mely a 17-es kromoszóma hosszú karján a 21.32-es lókuszon helyezkedik el, míg egérben a 11-es kromoszómán található (*grn*), és 12 exont tartalmaz [23, 24].

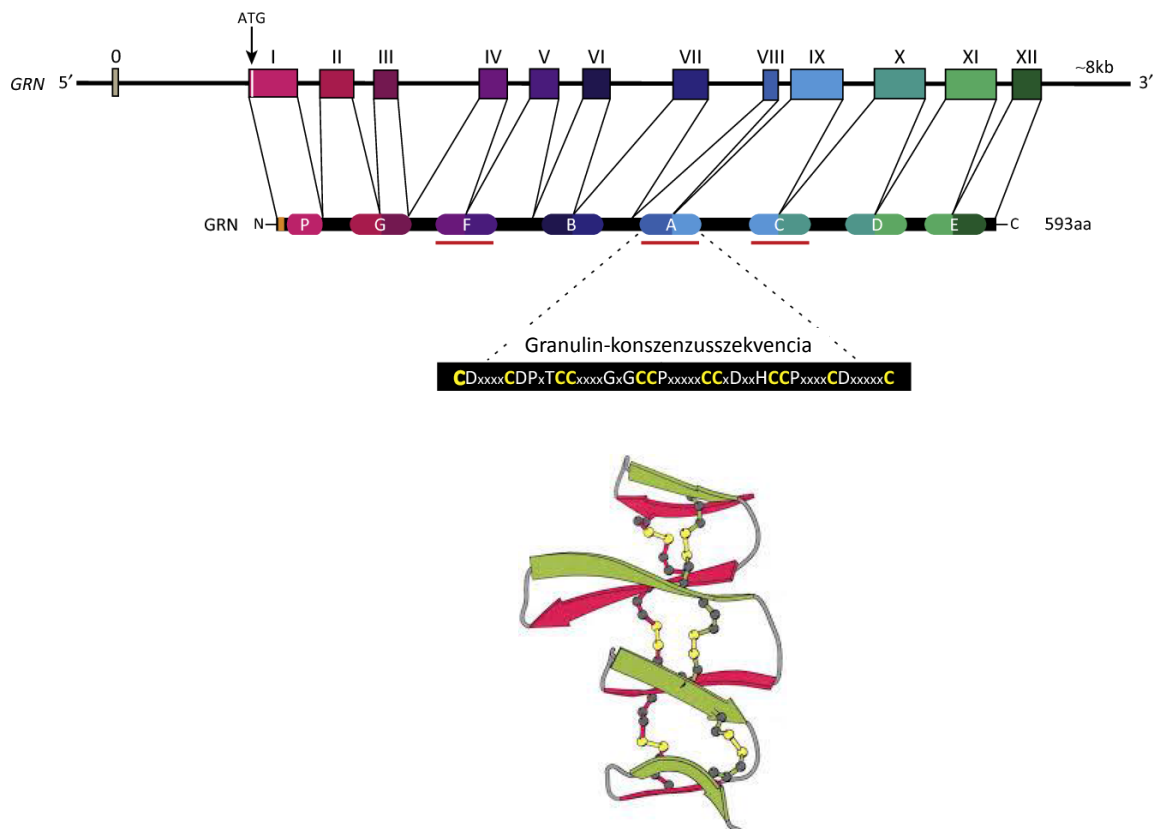
A progranulingén jelen ismereteink szerint nem kapcsolható egyértelműen egyetlen genetikai betegséghez sem.

A progranulingén a szervezet szinte összes szövetében expresszálódik. *In vivo* a progranulin 'messenger' ribonukleinsav (mRNS) a gyors anyagcseréjű sejtekben prominensen fordul elő, főleg a bélhámsejtek kriptáiban és az epidermalis keratinocytákban. A progranulin felnőttkorban az egészséges endotheliumban nem expresszálódik, de granulációs szövetben a kapillárisendothelium aktiválódik, és serkenti a mitózist és a dermalis microvascularis sejtek migrációját. A mitotikusan kevésbé aktív sejtekben (például alveolusok, renalis tubulussejtek) a progranulingén kisebb mértékben expresszálódik. Ezek alapján arra lehet következtetni, hogy a progranulinnak az epithelialis proliferáció szabályozásában van kiemelt szerepe [13, 25, 26].

A sebgyógyulás nagyon jó élettani példa a fiziológias növekedésifaktor-aktivációra. Ha egy szúrás történik a bőrön, akkor a szúrás után nem sokkal a progranulin-mRNS-szint a bőrsérülésben megnő, és legalább 10 napig emelkedett marad [21]. Számos különböző forrása van a progranulinnak a sérült bőrben, például a keratinocyták, melyek a sérült és az egészséges bőrben is expresszálják a progranulin-mRNS-t [21]. A gyulladással járó sejtek nagy mennyiségben termelik a progranulint, mihamarabb a sebbe lépnek. A dermalis fibroblastok és endothelsejtek ép állapotban nem expresszálnak progranulin-mRNS-t, azonban sérülés hatására gyors és jelentős mértékű génexpresszió indukálódik (2. ábra) [21].

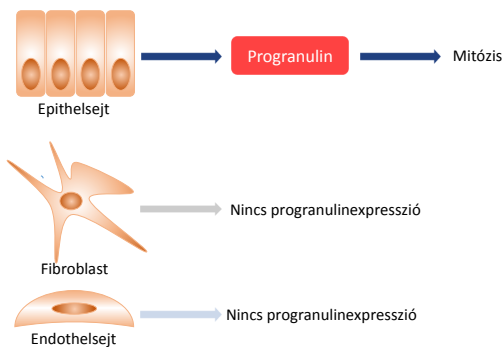
Azt figyelték meg, hogy ha patkányok bőrsérülésére progranulint adnak, akkor a gyulladással járó sejtek infiltrációja, főképp a neutrophil granulocyták száma növekszik, és a fibroblastok száma és az erek újdonszerűsége is nő a sebben, azonban az extracelluláris mátrix mennyisége nem gyarapodott. Ezek az eredmények azt támasztják alá, hogy a progranulinnak a sebgyógyulás granulációs fázisában van szerepe, míg a későbbi, mátrixlerakódási és -összehúzódsági szakban kevésbé.

A progranulin szintje a humán plazmában az eddigi vizsgálatok alapján körülbelül 200 ng/ml [27]; rágszálók esetén a plazmaszint magasabb, nagyjából 550 ng/ml

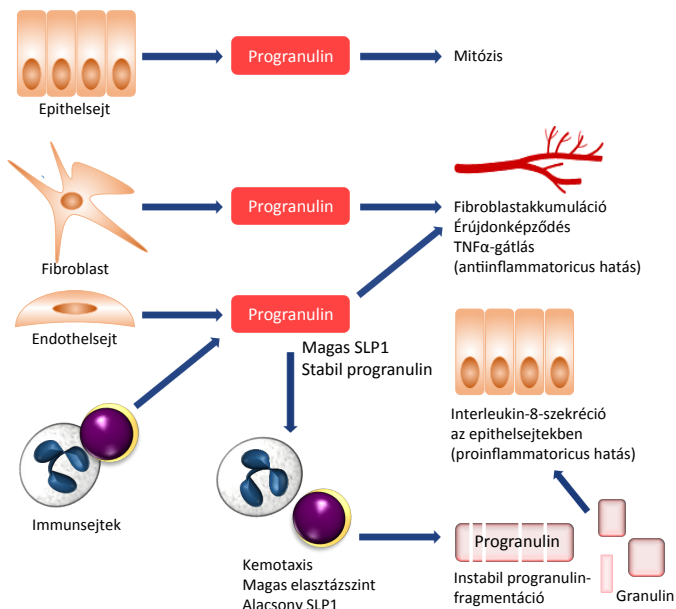


1. ábra A progranulingén szerkezete és a fehérjeterméke (*He és mtsai* nyomán) [21]. A római számok az exonokat jelzik, melyek N, C vagy C-N betűvel vannak jelölve attól függően, hogy a domének C- vagy N-terminusát vagy mindkettőt kódolják. A háromdimenziós szerkezeti ábrán a β -redők és a ciszteinhidak is láthatók

a) Fiziológiás stimulus



b) Sérülés



2. ábra A progranulinaktiválódás modellje bőrsérülés esetén (*He és mtsai* nyomán) [21]. A progranulin expressziós mintáját és a lehetséges biológiai válaszreakciókat ábrázoltuk az (a) és (b) ábrán. Intakt bőr esetén a progranulin az epithelsejtekben termelődik (a), míg sérülés esetén a dermalis fibroblasztok és endothelsejtek is termelnek progranulint, aminek hatására fehérvérsejtek lépnek be a szövetbe, melyek önmaguk is képesek progranulintermelésre (b). Sérülés esetén ha a SLPI proteáz inhibitor dominál, akkor a progranulin stabil. Ha az elasztázok és proteázok dominálnak, akkor a progranulin fragmentálódik, és proinflammatoricus válaszok kerülnek előtérbe

SLPI = szekretoros leukocita proteáz inhibitor-1

[28]. A progranulin C-terminálisan elhelyezkedő három aminosava képes a szortilinhez kötődni, mely egy multiligand receptorfehérje. A szortilin az intracelluláris fehérjeforgalom szabályozásáért felel a Golgi-rendszerben, és a sejtfelszínen clearance-receptorként működik. Mindezek alapján a szortilin valószínűleg részt vesz a progranulin degradációjában, befolyásolva ezzel a keringő progranulin szintjét [29].

A progranulin szerepe a gyulladásos folyamatokban

A humán és az egér-progranulingén promóter régiója is tartalmaz potenciális gyulladásmediált promóter elemeket, melyek indirekten annak szerepét jelzik a gyulladásos folyamatokban. Az intakt progranulint a proteázok (neutrophil elasztázok, proteáz-3, mátrixmetalloproteázok stb.) kisebb, kb. 6 kDa nagyságú fehérjékre, ún. granulinokra hasítják, melyek szintén részt vesznek a sejtek működésének és növekedésének szabályozásában. Míg az intakt, teljes hosszúságú progranulin döntően antiinflammatoricus hatást fejt ki, addig a granulinok fokozzák a gyulladásos citokinek, köztük az interleukin-8 expresszióját [10].

A szekretoros leukocita proteáz inhibitor (SLPI) sebekben betöltött szerepének kutatása közben merült fel a progranulin közreműködése a gyulladásos kaszkádban. A SLPI a neutrophil elasztáz és a pancreaticus kimotripszin proteáz enzimek inhibitora. Gátolja a makrofágok és monocyták gyulladásos válaszát a különböző mikrobiális termékekre. A SLPI-gén törlése egerekben súlyos sebgyógyulási zavart okoz [30]. Az elasztázok hasítják a progranulint a grn/epi domének között, ezáltal granulinok képződnek; a SLPI azonban gátolja a proteázokat. A gyulladásos mikro környezetben tehát az intakt progranulin és a granulinok aránya a SLPI szintjétől függ (2. ábra).

Először 2011-ben írták le, hogy a progranulin kompetitíven gátolja a tumornekrózisfaktor-alfa (TNF α) receptorát, blokkolva ezzel a TNF α által közvetített jelátviteli útvonalakat, ami megmagyarázza a progranulin antiinflammatoricus hatásainak egy részét [31]. A progranulin gátolja a neutrophil granulocyták TNF α által mediált terjedését és degranulációját, de a kitapadást nem. Természetesen lehetséges, hogy a progranulin egyéb tumornekrózisfaktor-receptorokhoz vagy más receptorfehérjékhez is kötődni képes.

A granulinok (grnA/epi1 és grnB/epi2) ezzel szemben nem képesek kötődni a TNF α -receptorhoz, így nem befolyásolják a TNF α által indukált válaszokat. Képesek fokozni a neutrophil kemotaktikus faktor interleukin-8 szekrécióját epithelialis sejtvonalakból, míg a progranulin nem. A granulinok receptorairól keveset tudunk. A granulinok az ún. CpG oligonukleotidok kofaktoraiként működnek – ezek gyakoriak a bakteriális DNS-ben –, melyek segítségével azok a toll-like receptor-9-hez kö-

tődnek, így szerepük felmerül a természetes immunválasz kialakulásában [32].

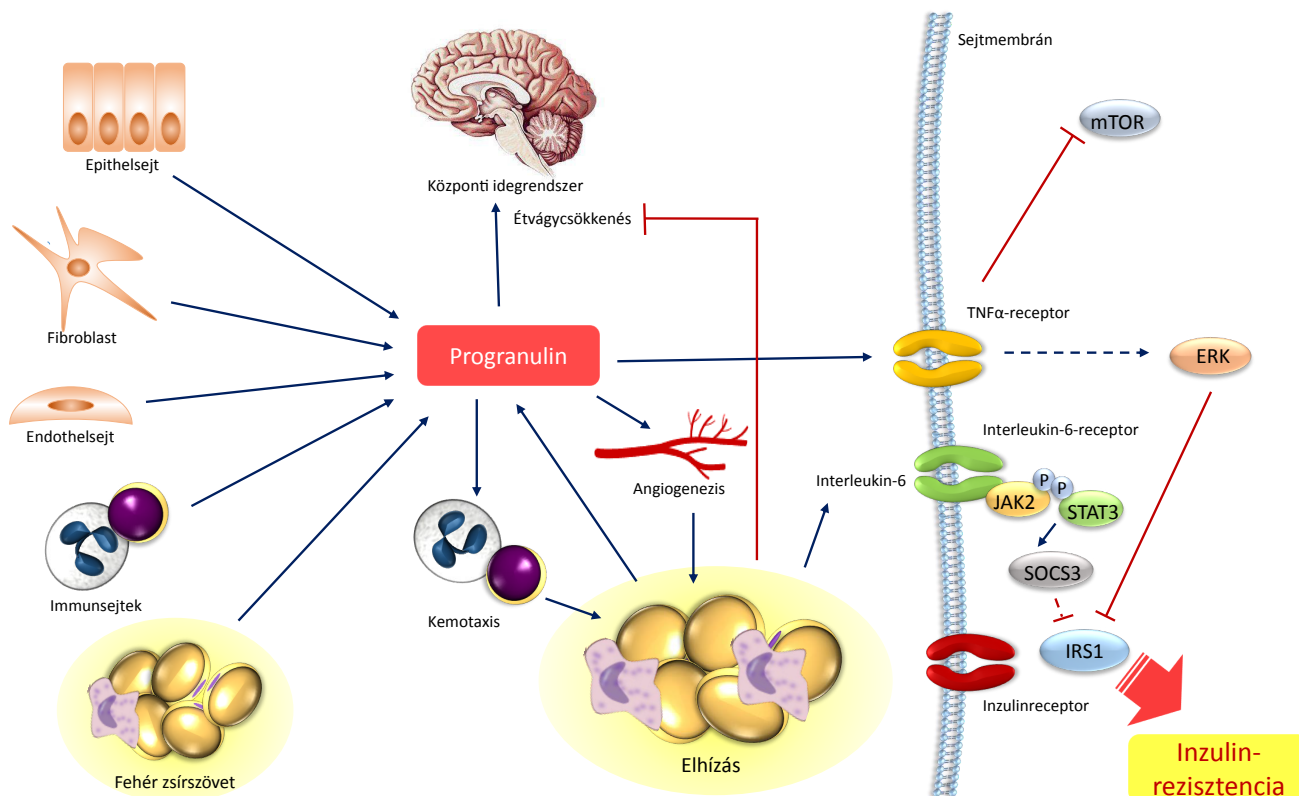
Tehát a SLPI megvédi a progranulint a proteolízistól a gyulladáshoz vezető környezetben, azonban nem kötődik a grn/epi fragmentekhez, és nem képes gátolni azok proinflammatoricus hatásait. Ugyanakkor vannak adatok arra, hogy a progranulin képes homodimert képezni a keringésben, mely befolyásolhatja a SLPI-hez történő kötődését és ezáltal a proteolízisre való hajlamát [33].

Minden olyan körképben, melyben a gyulladásos folyamatok kulcsszerepet játszanak az adott betegség kialakulásában a progressziója szempontjából, a progranulin szerepének vizsgálata indokolt lehet. A progranulin antiinflammatoricus hatását igazolták a psoriasisban [34], rheumatoid arthritisben [35] és ischaemiás-reperfüziós károsodásban [36] elvégzett korábbi vizsgálatok, míg a diabetes, metabolikus szindróma, elhízás és inzulinrezisztencia esetén a progranulint mint proinflammatoricus tényezőt azonosították [37]. Az alábbiakban a progranulin cukorbetegségben betöltött szerepét foglaljuk össze.

A progranulin cukorbetegségben betöltött szerepéről

A 2-es típusú diabetes mellitus patogenezisében döntő szerepet játszik a zsírszövet felszaporodása és az inzulinrezisztencia megjelenése, ami hyperglykaemia kialakulásához vezet [38]. A progranulin szerepét diabetes mellitusban számos korábbi munkacsoport vizsgálta, melyek a progranulin kóroki szerepét támasztják alá. A progranulin szintje pozitívan korrelál a testzsírszázalékkal és a haskörfogattal. Emellett a progranulin fokozza a zsírszövetben a gyulladásos sejtek kemotaxisát és citokintermelését, köztük az interleukin-6 expresszióját, elősegítve ezzel a zsírszöveti krónikus alacsony fokú gyulladás kialakulását [39]. A progranulin befolyásolhatja az inzulin-szignalizációt, és blokkolhatja az inzulinstimulált glükózfelvételt a zsírszövetbe [31] (3. ábra) [37]. Adipocyt-sejtvonalon a külsőleg hozzáadott progranulin dózisfüggő módon gátolta az inzulinreceptorszubsztrát (IRS)-1 foszforilációját, ezáltal blokkolta az inzulinmediált jelátviteli folyamatokat. Ugyanakkor az inzulinreceptor-foszforilációt nem befolyásolta [40].

Leírták, hogy a szérumpoanulin-szint 2-es típusú diabeteses betegekben szignifikánsan, körülbelül 1,4-szer magasabb, mint az egészséges populációban [27]. A gyulladás fontos szerepet játszik a metabolikus szindróma és az atherosclerosis patofiziológiájában is. A progranulin egyfajta modulátorként viselkedik a különböző gyulladásos folyamatokban azáltal, hogy speciális hatással van a célszövetekre [27]. A magasabb szérumpoanulin-szint inkább a csökkent glükóztoleranciával (impaired glucose tolerance – IGT) asszociálódik, mint a magas éhomi glükózzal (impaired fasting glucose – IFG) [39]. Egereken végzett tanulmányban bizonyították, hogy a progranulin inzulinrezisztenciát indukált [41].



3. ábra | A progranulin lehetséges szerepe az inzulinrezisztencia kialakulásában (Nicoletto és Camani nyomán) [37]. A progranulin fokozza a zsírszövetben a gyulladós sejtek kemotaxisát és citokintermelését, köztük az interleukin-6 expresszióját, elősegítve ezzel a zsírszöveti krónikus alacsony fokú gyulladás kialakulását. A progranulin gátolja az inzulinreceptor-szubstrát (IRS)-1 foszforilációját, ezáltal blokkolja az inzulinmediált jelátviteli folyamatokat, elősegítve az inzulinrezisztencia kialakulását

Az irodalomban megtalálhatók humán populáción végzett mérések eredményei is. Egyes kutatócsoportok nem találtak szignifikáns összefüggést a progranulinszint és a metabolikus szindróma egyetlen komponense között sem [42], mások szignifikáns összefüggést találtak a progranulinszint és a haskörfogat, a diasztolés vérnyomás, a magasabb éhgyomri glükóz, egyes lipidparaméterek [42], a BMI, a teljes testzsírtömeg, a zsigeri zsírmennyiség és az összkoleszterinszint [27] között. Más kutatócsoportok szerint a plazmaprogranulin-szint pozitívan korrelál az éhgyomri glükózzal, a haskörfogattal, az LDL-koleszterin- és trigliceridszintekkel, és negatívan a HDL-koleszterin-szinttel [33]. Több tanulmány is leírta, hogy szignifikánsan emelkedett szérumprogranulin-szint alakul ki 2-es típusú diabeteses és metabolikus szindrómás betegeknél [27, 43, 44].

Speciális, szövődényekkel rendelkező diabeteses betegcsoportokon is vizsgálták a progranulin szerepét, és azt találták, hogy a progranulin valószínűleg szerepet játszik a diabeteses microangiopathia patogenezisében. Eredményeik alapján a macroalbuminuriás, proliferatív retinopathiás betegeknél a progranulin szintje szignifikánsan emelkedett a normálpopulációhoz és a szövődény nélküli cukorbeteghez képest is [45]. Ezek alapján megállapították, hogy a progranulin a krónikus gyulladásos válasz biomarkerének tekinthető diabeteses microangiopathiában.

Következtetések

Mindezek alapján a progranulin hatása fiziológiás körülmények között kedvező, antiinflammatoricus, míg patológiás körülmények között, például cukorbetegség esetén kedvezőtlen lehet, elősegítve a micro- és macroangiopathiás szövődények kialakulását. A progranulinszint vizsgálata ezért hasznos lehet a cukorbetegséget kísérő szövődények prognosztikai markereként, de új terápiás célpontot is jelenthet a diabeteses szövődények megelőzésében. A cukorbeteg növekvő száma, a szövődények okozta gyakori hospitalizáció és megnövekedett kezelési költségek miatt a szövődények kialakulására való hajlam korai felismerése elősegítheti az időben történő közbelépést, a szövődények megelőzését, azok időbeli kezelését, ezáltal javítva a betegek életminőségét és túlélési esélyeit. Fontos hangsúlyozni ugyanakkor, hogy nem minden esetben tisztázott, hogy a progranulinszint emelkedése oka vagy következménye az egyes kórképekben megfigyelt részfolyamatoknak, így további vizsgálatok szükségesek a progranulin szerepének pontosabb megismeréséhez az egyes krónikus gyulladásos kórképek, így a 2-es típusú diabetes esetén.

Anyagi támogatás: A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00062. számú projekt támogatta.

ta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

Szerzői munkamegosztás: N. B., L. H. a kézirat szerkesztésében, N. B., Sz. F. a szakirodalmi adatok feldolgozásában, H. M. az ábrák elkészítésében és a kézirat összeállításában, P. D., P. Gy. a végső változat ellenőrzésében működött közre. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Weisman A, Fazli GS, Johns A, et al. Evolving trends in the epidemiology, risk factors, and prevention of type 2 diabetes: a review. *Can J Cardiol.* 2018; 34: 552–564.
- [2] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14: 88–98.
- [3] Kalofoutis C, Piperi C, Kalofoutis A, et al. Type II diabetes mellitus and cardiovascular risk factors: current therapeutic approaches. *Exp Clin Cardiol.* 2007; 12: 17–28.
- [4] Veldman BA, Vervoort G. Pathogenesis of renal microvascular complications in diabetes mellitus. *Neth J Med.* 2002; 60: 390–396.
- [5] Khalil H. Diabetes microvascular complications – a clinical update. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11(Suppl 1): S133–S139.
- [6] Nunemaker CS. Considerations for defining cytokine dose, duration, and milieu that are appropriate for modeling chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2016; 2016: 2846570.
- [7] Dorcely B, Katz K, Jagannathan R, et al. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017; 10: 345–361.
- [8] Márk L, Harangi M, Paragh G. The labyrinth of residual risk: reduction of the remaining lipid and inflammation risk in the prevention of atherosclerosis. [A residuális kockázat útvesztői: a maradék lipid és gyulladási kockázat csökkentése az atherosclerosis megelőzésében.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 124–130. [Hungarian]
- [9] Babik B, Peták F, Agócs S, et al. Diabetes mellitus: endothelial dysfunction and changes in hemostasis. [Diabetes mellitus: endotheldiszfunkció és haemostasisváltozások.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 1335–1345. [Hungarian]
- [10] Bateman A, Bennett HP. Granulins: the structure and function of an emerging family of growth factors. *J Endocrinol.* 1998; 158: 145–151.
- [11] Plowman GD, Green JM, Neubauer MG, et al. The epithelin precursor encodes two proteins with opposing activities on epithelial cell growth. *J Biol Chem.* 1992; 267: 13073–13078.
- [12] Zhou J, Gao G, Crabb JW, et al. Purification of an autocrine growth factor homologous with mouse epithelin precursor from a highly tumorigenic cell line. *J Biol Chem.* 1993; 268: 10863–10869.
- [13] Baba T, Hoff HB 3rd, Nemoto H, et al. Acrogranin, an acrosomal cysteine-rich glycoprotein, is the precursor of the growth-modulating peptides, granulins, and epithelins, and is expressed in somatic as well as male germ cells. *Mol Reprod Dev.* 1993; 34: 233–243.
- [14] Bhandari V, Palfree RG, Bateman A. Isolation and sequence of the granulin precursor cDNA from human bone marrow reveals tandem cysteine-rich granulin domains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992; 89: 1715–1719.
- [15] He Z, Bateman A. Progranulin gene expression regulates epithelial cell growth and promotes tumor growth *in vivo*. *Cancer Res.* 1999; 59: 3222–3229.
- [16] Koo DH, Park CY, Lee ES, et al. Progranulin as a prognostic biomarker for breast cancer recurrence in patients who had hormone receptor-positive tumors: a cohort study. *PLoS ONE.* 2012; 7: e39880.
- [17] Han JJ, Yu M, Houston N, et al. Progranulin is a potential prognostic biomarker in advanced epithelial ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2011; 120: 5–10.
- [18] Demorrow S. Progranulin: a novel regulator of gastrointestinal cancer progression. *Transl Gastrointest Cancer.* 2013; 2: 145–151.
- [19] Donald CD, Laddu A, Chandham P, et al. Expression of progranulin and the epithelin/granulin precursor acrogranin correlates with neoplastic state in renal epithelium. *Anticancer Res.* 2001; 21: 3739–3742.
- [20] Hrabal R, Chen Z, James S, et al. The hairpin stack fold, a novel protein architecture for a new family of protein growth factors. *Nat Struct Biol.* 1996; 3: 747–752.
- [21] He Z, Ong CH, Halper J, et al. Progranulin is a mediator of the wound response. *Nat Med.* 2003; 9: 225–229.
- [22] Tolkatheev D, Ng A, Vranken W, et al. Design and solution structure of a well-folded stack of two β -hairpins based on the amino-terminal fragment of human granulin A. *Biochemistry.* 2000; 39: 2878–2886.
- [23] Bhandari V, Bateman A. Structure and chromosomal location of the human granulin gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; 188: 57–63.
- [24] Bucan M, Gatalica B, Baba T, et al. Mapping of GRN, the gene encoding the granulin/epithelin precursor (acrogranin), to mouse Chromosome 11. *Mamm Genome.* 1996; 7: 704–705.
- [25] Bhandari V, Giaid A, Bateman A. The complementary deoxyribonucleic acid sequence, tissue distribution, and cellular localization of the rat granulin precursor. *Endocrinology.* 1993; 133: 2682–2689.
- [26] Daniel R, He Z, Carmichael KP, et al. Cellular localization of gene expression for progranulin. *J Histochem Cytochem.* 2000; 48: 999–1009.
- [27] Finch N, Baker M, Crook R, et al. Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. *Brain.* 2009; 132(Pt 3): 583–591.
- [28] Martens LH, Zhang J, Barmada SJ, et al. Progranulin deficiency promotes neuroinflammation and neuron loss following toxin-induced injury. *J Clin Invest.* 2012; 122: 3955–3959.
- [29] Zheng Y, Brady OA, Meng PS, et al. C-terminus of progranulin interacts with the beta-propeller region of sortilin to regulate progranulin trafficking. *PLoS ONE.* 2011; 6: e21023.
- [30] Zhu J, Nathan C, Jin W, et al. Conversion of proepithelin to epithelins: roles of SLPI and elastase in host defense and wound repair. *Cell.* 2002; 111: 867–878.
- [31] Tang W, Lu Y, Tian QY, et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. *Science.* 2011; 332: 478–484.
- [32] Park B, Buti L, Lee S, et al. Granulin is a soluble cofactor for toll-like receptor 9 signaling. *Immunity.* 2011; 34: 505–513.
- [33] Nguyen AD, Nguyen TA, Cenik B, et al. Secreted progranulin is a homodimer and is not a component of high density lipoproteins (HDL). *J Biol Chem.* 2013; 288: 8627–8635.
- [34] Huang K, Chen A, Zhang X, et al. Progranulin is preferentially expressed in patients with psoriasis vulgaris and protects mice from psoriasis-like skin inflammation. *Immunology.* 2015; 145: 279–287.
- [35] Yamamoto Y, Takemura M, Serrero G, et al. Increased serum GP88 (progranulin) concentrations in rheumatoid arthritis. *Inflammation.* 2014; 37: 1806–1813.

- [36] Zhou M, Tang W, Fu Y, et al. Progranulin protects against renal ischemia/reperfusion injury in mice. *Kidney Int.* 2015; 87: 918–929.
- [37] Nicoletto BB, Canani LH. The role of progranulin in diabetes and kidney disease. *Diabetol Metab Syndr.* 2015; 7: 117.
- [38] Langenberg C, Sharp SJ, Schulze MB, et al. Long-term risk of incident type 2 diabetes and measures of overall and regional obesity: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med.* 2012; 9: e1001230.
- [39] Youn BS, Bang SI, Klötting N, et al. Serum progranulin concentrations may be associated with macrophage infiltration into omental adipose tissue. *Diabetes* 2009; 58: 627–636.
- [40] Matsubara T, Mita A, Minami K, et al. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metab.* 2012; 15: 38–50.
- [41] Carecchio M, Fenoglio C, De Riz M, et al. Progranulin plasma levels as potential biomarker for the identification of GRN deletion carriers. A case with atypical onset as clinical amnesic mild cognitive impairment converted to Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 2009; 287: 291–293.
- [42] Shafaei A, Marjani A, Khoshnia M. Serum progranulin levels in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Rom J Intern Med.* 2016; 54: 211–216.
- [43] Faerch K, Vaag A, Witte DR, et al. Predictors of future fasting and 2-h post-OGTT plasma glucose levels in middle-aged men and women – the Inter99 study. *Diabet Med.* 2009; 26: 377–383.
- [44] Qu H, Deng H, Hu Z. Plasma progranulin concentrations are increased in patients with type 2 diabetes and obesity and correlated with insulin resistance. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 360190.
- [45] Xu L, Zhou B, Li H, et al. Serum levels of progranulin are closely associated with microvascular complication in type 2 diabetes. *Dis Markers* 2015; 2015: 357279.

(Harangi Mariann dr.,
Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032
 e-mail: harangi@belklinika.com)

XIX. Romhányi Orvostalálkozó – Lelkigyakorlat (manréza) orvosoknak Szár, 2019. augusztus 31.

Moderátor: *Prof. Dr. Szelényi Zoltán*

Délelőtti program

9⁰⁰ Szentmise

10⁰⁰ Üdvözlések

Németh Norbert (polgármester)

Prof. Dr. Kellermayer Miklós: „Gyógyszer az örökhalál ellen”

10³⁰ *Márfi Gyula* (veszprémi érsek): A betegség hordozása és gyógyítása – mint szakrális cselekedet

11⁰⁰ *Legeza József* (teológus, görög katolikus parókus): A magyar görögkatolikus egyház története, helyzete

11³⁰ *Rieger Tibor* (szobrászművész): A művészet szellemi alapjai a Koronázó palásttól napjainkig

Romhányi-emléktábla megkoszorúzása

Délutáni program

14⁰⁰ *Prof. Dr. Poór Gyula*: A kórház legyen több, mint kórház

14³⁰ *Prof. Dr. Losonczy Hajna*: Az immunglobulin profilaxis jelentősége krónikus lymphoid leukémiában

15⁰⁰ *Prof. Dr. Emődy Levente*: Romhányi György klinikopatológiai szemléletének példája az utódgenerációk számára

15³⁰ *Prof. Dr. Kondákor István*: A hívő orvos

Genzwein Ferenc sírjának megkoszorúzása