

Badania funkcji i znaczenia amyloidogenego polipeptydu wysepkowo-trzustkowego (IAPP) o właściwościach hormonalnych

BARBARA KOSOWSKA, GRAŻYNA BEDNAREK-TUPIKOWSKA*, HENRYK GERINGER, ANDRZEJ JANUSZEWSKI, MAŁGORZATA TOKARSKA, KATARZYNA BRZEZIŃSKA

Pracownia Biologii Molekularnej Katedry Genetyki Zwierząt Wydziału Biologii i Hodowli Zwierząt AR, ul. Kożuchowska 7, 51-631 Wrocław

*Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wydziału Lekarskiego AM, ul. Pasteura 4, 51-627 Wrocław

Kosowska B., Bednarek-Tupikowska G., Geringer H., Januszewski A., Tokarska M., Brzezińska K.
Studies on the function and significance of amyloidogenic islet poly-peptide (IAPP) indicating hormonal characteristics

Summary

The article presents the results of numerous studies on the physiological role of amyloidogenic islet amyloid poly-peptide (IAPP – amylin) in human and animal organisms.

IAPP is a hormone, synthesized in pancreas beta cells and regulating both insulin and glucagon as well as the level of glucose in the organisms of all mammals. The article presents the structure, biosynthesis and traits of IAPP, IAPP action pathways via CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide) and calcitonin receptors (IAPP, CGRP and calcitonin belong to the same protein family). A separate appendix describes the contribution of IAPP in the pathogenesis of pancreas beta cells amyloidosis in type 2 diabetes mellitus and in individuals with insulinoma.

Keywords: amyloidogenic islet, poly-peptide-IAPP

W 1901 r. po raz pierwszy opisano amyloidozę trzustki u ludzi (23). Następnie opisane zjawisko zostało całkowicie zapomniane aż do połowy lat 80-tych, kiedy scharakteryzowano naturę złogów amyloidu wykrytych *post mortem* u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz zidentyfikowano kluczowy komponent amyloidu jako polipeptyd – amylinę (35). Białko to w latach 90. XX wieku, nazwano amyloidogenym polipeptydem wysepkowo-trzustkowym (Islet Amyloid Poly-Peptide – IAPP) (23). Wówczas niewiele wiedziano o roli IAPP w ustroju. Obecnie po 15 latach intensywnych badań, poświęconych zarówno fizjologicznej roli amyliny, jak i jej udziałowi w patogenezie chorób trzustki, została uznana za: aktywny hormon trzustki u wszystkich ssaków, na równi z insuliną oraz glukagonem; peptyd, który wydaje się mieć szerokie znaczenie fizjologiczne w różnych tkankach organizmu oraz – białko potencjalnie amyloidogenne, które pod wpływem nieznanymi czynników inicjujących może prowadzić do amyloidozy komórek beta trzustki, stwierdzanej u osobników z cukrzycą typu 2 (insulinoniezależną) oraz w przypadkach raka trzustki. IAPP – amylin należy do 20 poznanych dotychczas amyloidogenych białek (21), wiodących do różnego typu amyloidoz ognisko-

wych, narządowych bądź układowych w organizmach ludzi i zwierząt.

Struktura, biosynteza i charakterystyka IAPP

IAPP jest polipeptydem obecnym u wszystkich ssaków. Syntetyzowany jest w komórkach beta trzustki i współdzielany razem z insuliną (19). Stężenie IAPP w surowicy krwi u zdrowych ludzi i zwierząt jest śladowe i waha się w przedziale 0,27-1,56 pmol/l (23). IAPP człowieka jest produktem genu zlokalizowanego w chromosomie 12. Gen ten koduje białko prekursorowe, na którego N-końcu obecna jest 22 aminokwasowa sekwencja odpowiedzialna za przemieszczanie się IAPP w siateczce śródplazmatycznej. Białko prekursorowe podlega następnie ograniczonej proteolizie, w wyniku której powstaje dojrzały IAPP, zbudowany z 37 aminokwasów (11). Poza trzustką, ekspresję genu IAPP stwierdzono także w komórkach błony śluzowej żołądka i dwunastnicy królika oraz myszy (3), a także w komórkach szpiku szczura (7).

Fizjologiczna rola IAPP

IAPP obok insuliny i glukagonu, jest hormonem trzustki, który reguluje stężenie glukozy w ustroju.

Insulina obniża stężenie glukozy we krwi, nasilając jej transport do komórek, głównie miocytów i adipocytów oraz hamuje glukoneogenezę w wątrobie, a także wydzielanie glukagonu. Z kolei IAPP zmniejsza wchłanianie glukozy z przewodu pokarmowego i podobnie do insuliny hamuje sekrecję glukagonu, ale przeciwnie niż insulina pobudza glukoneogenezę wątrobową (19). Ponadto, amylna hamuje syntezę glikogenu mięśniowego (7). W stanie fizjologicznym, w komórkach beta trzustki stosunek stężeń IAPP do insuliny jest stały. Wzrost stężenia glukozy we krwi, powoduje jednoczesny wzrost sekrecji zarówno insuliny jak i IAPP (19). Jednakże reakcja obu hormonów na hiperglikemię regulowana jest przez odmienne czynniki, w przypadku amyliny słabo dotychczas poznane (1). Ekspozycja *in vitro* komórek beta trzustki na podwyższone stężenie glukozy, znacznie zwiększa syntezę IAPP w stosunku do insuliny, zaburzając ich wzajemne relacje stwierdzone *in vivo* (19). Wyniki badań prowadzonych na myszach transgenicznym z ludzkim genem IAPP sugerują, że amylna przyczynia się do powstania hiperglikemii poprzez hamowanie sekrecji insuliny w odpowiedzi na glukozę podaną w pożywieniu (1).

W badaniach mózgu szczurów nad rolą amyliny w przewodzeniu nerwowym, stwierdzono, że IAPP obok cholecystokininy jest sygnałem hormonalnym przekazywanym do OUN, hamującym opróżnianie żołądka, przedłużającym efekt sytości, a przez to kontrolującym masę ciała (29). IAPP wykazuje więc cechy neuropeptydów PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide) – działających poprzez aktywację przysadkowej cyklazy adenylanowej (28).

Amylna oddziałuje także na metabolizm lipidów, wykazano bowiem, że u osobników z insulinoopornością mobilizacja lipidów indukowana jest przez IAPP (37).

W badaniach na szczurach, po infuzji IAPP w rejon podkorowego jądra półleżącego (*nucleus accumbens*) w ciele prądkowanym kresomózgowia, związanego z aktywnością ruchową, opisano osłabienie czynności motorycznych i upośledzenie behawioru poznawczego szczurów (4). Ponadto, również u szczurów wykazano, że amylna oraz proinsulina mogą brać udział w patogenezie nadciśnienia tętniczego, gdyż nasilają wydzielanie reniny stymulowane przez insulinę (14). IAPP wpływa również na stężenie angiotensyny II i regulację przepływu nerkowego (36).

Opisano także działanie IAPP jako czynnika stymulującego wzrost osteoblastów *in vitro* (32). U szczurów po ovariectomii otrzymujących amylinę, stwierdzono hamowanie procesu utraty beleczek kostnych poprzez antyresorpcyjne działanie IAPP w kościach (12). Jednakże, gdy u ludzi chorych na cukrzycę typu 1 (insulinozależną), u których występuje deficyt IAPP, podano analog IAPP (pramlintide), nie stwierdzono jego wpływu na metabolizm kostny (5).

Kończąc opis niezwykle różnorodnych i trudnych do badania procesów przebiegających z udziałem amy-

liny, należy także wspomnieć o słabo jeszcze poznanych innych jej funkcjach. Sugeruje się udział IAPP w procesach odpornościowych, poprzez hamowanie miejscowych odczynów immunologicznych (20). Przypisuje się również amylinie rolę czynnika wzrostu embrionalnego i prenatalnego komórek kory nadnercza (19). Istnieją także bezpośrednie dowody, iż IAPP przyczynia się do patologicznej przebudowy ścian naczyń tętniczych. Zjawisko to wykazano w naczyniach kłębków i kanalików nerkowych, w naczyniach śródmiąższowych tkanki okołoneuralnej oraz serca (9).

Analogie między IAPP, kalcytoniną i CGRP

Sekwencja nukleotydomowa ludzkiego genu IAPP jest w 50% identyczna z sekwencją genu CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), którego produkt jest peptydem o właściwościach zbliżonych do kalcytoniny (6). IAPP, kalcytonina oraz CGRP należą do jednej rodziny białek. CGRP działa podobnie do kalcytoniny, wywołując efekt hipokalcemiczny poprzez działania na poziomie nerek, układu kostnego i pokarmowego. Ponadto, wykazuje działanie rozszerzające naczynia i kardiostymulujące (23). IAPP i CGRP w niektórych tkankach działają wspólnie, co wykazano w naczyniach włosowatych mięśni policzkowych chomika (9). IAPP działa także synergicznie z kalcytoniną pobudzając sekrecję neurohormonów przez stymulację neuronów podsklepieniowych u szczurów (30). Interesujące okazało się odkrycie, że kalcytonina może również formować włókna amyloidu w przypadkach raka rdzeniastego tarczycy (21).

Receptor IAPP

Mimo, że IAPP działa podobnie do kalcytoniny, trudno łączyć się z receptorami dla tego hormonu (9). Uważa się, że IAPP posiada prawdopodobnie swoje własne receptory (24), o budowie zbliżonej do receptorów kalcytoniny lub CGRP. Najnowsze badania wykazują bowiem, że w mózgu IAPP współdziała z mechanizmami neurotransmisji dopaminergicznej poprzez receptory CGRP (24). Wiązanie IAPP z receptorami CGRP zostało także wykryte w komórkach kory nadnerczy (36). Natomiast w tkance kostnej IAPP oraz CGRP indukują wzrost osteoblastów *in vitro* działając przez odrębne receptory (32). Z kolei, w badaniach nad rozwojem osteoklastów wykazano, że amylna, kalcytonina oraz CGRP hamują aktywność osteoklastów, jednakże amylna i CGRP w mniejszym stopniu niż kalcytonina, prawdopodobnie dlatego, że działanie to zachodzi za pośrednictwem receptorów kalcytoniny, do których IAPP oraz CGRP wykazują słabe powinowactwo (6).

Rola IAPP w cukrzycy typu 2

W stadium początkowym cukrzycy typu 2, równowaga wynikająca ze stałego stosunku stężeń IAPP do insuliny, zostaje trwale zaburzona. Stopniowo wzrasta stężenie IAPP i jednocześnie zmniejsza się wydzie-

lanie insuliny (19). Wzmoczona produkcja IAPP prowadzi do jego kumulacji w komórkach beta, powodując wzrost ich immunoreaktywności (13). Mimo, że pod wpływem hiperglikemii zwiększa się początkowo ekspresja genów zarówno IAPP jak i insuliny, stężenie IAPP rośnie, a insuliny maleje. Zwiększoną ekspresję genu IAPP, przejawiającą się wzmoczoną produkcją oraz spichrzaniem IAPP w komórkach beta trzustki, stwierdzono u chorych z cukrzycą typu 2 w stanie pogorszenia (13). Wynika z tego, że gromadzenie się IAPP w komórkach beta trzustki w postaci włókien amyloidowych, niszczy te komórki i jest przyczyną stopniowej utraty ich zdolności do syntezy insuliny (17). Amyloidoza komórek beta może być także wtórnym czynnikiem diabetogennym, który jest konsekwencją insulinooporności i przyczyną niewydolności insulinowej (19). Wykazano bowiem, że wzrost poziomu amyliny w surowicy łączy się ze spadkiem wrażliwości komórek obwodowych na insulinę (13). Insulinooporność, która jest kluczowym zaburzeniem w cukrzycy typu 2, polega na oporności komórek obwodowych (mięśni szkieletowych oraz komórek tłuszczowych) na wysokie stężenie insuliny, co jest przyczyną niewchłaniania glukozy do komórek. W rezultacie następuje wzrost poziomu cukru we krwi. Komórki beta w odpowiedzi syntetyzują więcej insuliny i amyliny, co wiedzie do hiperinsulinemii oraz hiperamylinemii. Toksyczność glukozy jest jedynie elementem tego błędnego koła.

Nie zawsze jednak w cukrzycy odnotowuje się wysokie poziomy IAPP. U ludzi z cukrzycą typu 1, IAPP oraz insulina są praktycznie nieobecne we krwi (5). Natomiast u ludzi z wczesną postacią cukrzycy typu 2 i kontrolowaną dietą – poziom amyliny w surowicy rzeczywiście jest wysoki. Przeciwna sytuacja występuje u diabetyków typu 2 z późną postacią tej choroby, u których stężenie IAPP jest znacznie obniżone (19). Przedstawiono także odmienne wyniki. W eksperymencie z myszami pozbawionymi genu dla IAPP (-/-) i traktowanymi alloxanem (uszkodzającym komórki beta i wywołującym cukrzycę), wykazano, że brak amyliny prowadzi do szybkiej śmierci komórek beta trzustki. Wsnuto z tego wniosek, iż IAPP prawdopodobnie chroni komórki beta w sytuacjach sprzyjających ich uszkodzeniu (19).

Wśród zwierząt domowych, koty domowe chorują na cukrzycę, która ma przebieg analogiczny do ludzkiej cukrzycy typu 2, łącznie ze zdolnością formowania złogów amyloidu w trzustce. Z tego powodu koty domowe stanowią nietransgeniczny model zwierzęcy do badań nad amyloidozą wysepek trzustkowych (10).

Udział IAPP w patogenezie amyloidozy u chorych z cukrzycą typu 2 oraz z gruczolakiem trzustki

U ludzi podczas rozwoju cukrzycy typu 2 oraz gruczolaka trzustki o typie wyspiaka (*insulinoma*) wywodzącego się z komórek beta, cząsteczki IAPP często tworzą włókna amyloidu (31). Tworzenie i odkłada-

nie włókien amyloidu odbywa się już na poziomie prepro-IAPP (16). Obecność włókien amyloidu w komórkach beta trzustki, stwierdzono u ponad 90% pacjentów z cukrzycą typu 2 (u 72% powyżej 40 roku życia) oraz u 18% osób ze stanem przedcukrzycowym (19). W badaniach nad zależną od czasu i poziomu glukozy genezą amyloidozy w cukrzycy typu 2, wykonanych na izolowanych wysepkach trzustkowych pochodzących od myszy transgenicznych z ludzkim genem IAPP, wykazano bezpośredni związek między wysokim stężeniem glukozy a powstawaniem włókien amyloidu (26). Komórki beta zawieszano w medium zawierającym różne stężenia glukozy: 4,2 mmol/l, 11,1 mmol/l oraz 16,7 mmol/l. W kulturze komórek beta zawierającej glukozę o stężeniu 16,7 mmol/l, stwierdzono istotny wzrost sekrecji zarówno insuliny jak i IAPP, a następnie amyloidogenezę. Stwierdzono istotne zwiększenie się obszaru objętego depozycją amyloidu w stosunku do powierzchni zajmowanej przez komórki beta. Ogółem stwierdzono ubytek ponad 10% komórek beta, a wskaźnik ten korelował ze spadkiem sekrecji insuliny oraz IAPP.

Badano także *post mortem* próbki guzów *insulinoma* pobrane od 11 pacjentów (31). Pomimo, iż w komórkach *insulinoma* wszystkich próbek wykryto dojrzały IAPP, depozyty amyloidu wykryto jedynie u trzech badanych pacjentów. Fakt ten, być może tłumaczy wyniki innych badań, dotyczące dwóch nowych, unieśmiertelnionych linii komórkowych syntetyzujących i wydzielających ludzki IAPP, w których także nie doszło do spontanicznej amyloidogenezы (2). Autorzy sugerują, że aby mógł zaistnieć proces amyloidogenezы, niezbędna jest obecność także innych amyloidogennych peptydów – apolipoproteiny E-4 oraz proteoglikanu – siarczanu heparanu, które są białkami najczęściej spotykanymi w układowych oraz narządowych amyloidozach. Z kolei u chorych bez cukrzycy ale z rakiem trzustki, odnotowano wzrost wydzielania amyliny (ale nie insuliny), jednakże wzrost ten, w reakcji na stymulację glukozą był niższy niż u pacjentów z cukrzycą typu 2 (27).

IAPP, oprócz destrukcyjnego wpływu na komórki beta trzustki, wzmaga także insulinooporność tkanek obwodowych. U myszy homozygotycznych pod względem genu otyłości – ob/ob, u których stwierdzono podczas ich starzenia się gwałtownie występującą insulinooporność, równocześnie z wystąpieniem hiperinsulinemii wykazano ponad 25 krotnie zwiększoną syntezę IAPP (22). Z kolei u myszy skłonnych genetycznie do otyłości, oraz dodatkowo posiadających transgen ludzkiego IAPP, obserwowano powstawanie w trzustce wysepek amyloidów oraz stwierdzano silną insulinooporność oraz insulinopenię (34).

Nagromadzenie włókien amyloidowych wewnątrz komórek beta i ich kontakt z błoną komórkową, wiedzie do ich śmierci (17). Śmierć komórki poprzedzona jest pękaniem błon cytoplazmatycznych, a zjawisko to pobudzone jest przez niewielkie toksyczne cza-

steczki IAPP, będące prekursorami włókien amyloidu. Molekuły te zwane ISTAPs (Intermediate-Sized Toxic Amyloid Particles) zdolne są do bezpośredniej destabilizacji błon fosfolipidowych (17). Apoptoza komórek beta wywołana przez IAPP, łączy się ze wzmożoną ekspresją genów supresorowych p53 i p21. Zjawisko to obserwowano szczególnie wyraźnie w komórkach podlegających intensywnym podziałom (38).

Patomechanizm amyloidozy w komórkach beta wysepek trzustkowych

Jednym z głównych czynników inicjujących proces amyloidogenezy jest przypuszczalnie zwiększona podaż tłuszczów w diecie (33). Sprzyja to rozwojowi insulinooporności i wzmacnia wydzielanie IAPP, który z kolei hamuje sekrecję insuliny, co zwiększa hiperlikemię (37). Wydzielany w nadmiarze IAPP gromadzi się głównie w siateczce śródplazmatycznej i aparacie Golgiego komórek beta (38). Patomechanizm wszystkich opisanych dotychczas amyloidoz, poprzedzony jest zawsze zmianą konformacji cząsteczki amyloidogenego białka, która polega na konwersji części domen alfa-helikalnych w obszary pofałdowań beta, bez zmiany ich struktury pierwszorzędowej (19). Konwersja rozpuszczalnych monomerów IAPP do form nierozpuszczalnych, włóknistych, wysoce stabilnych oraz zdolnych do samoagregacji w oligomery budujące włókna amyloidu, odbywa się w warunkach zmiany biochemii komórki, pod wpływem nieznanymi czynników inicjujących (16). Nieznane są również interakcje międzycząsteczkowe, wiodące do powstawania włókien amyloidu. Badania amyloidogenności IAPP wykazały, że spontanicznie modyfikowane przez nieenzymatyczną glikozylację końcowych produktów (AGE) białko amyliny, silnie wzmacnia proces agregacji nierozpuszczalnych włókien zbudowanych ze zmienionego przestrzennie IAPP i przyspiesza powstawanie amyloidu (18). Modyfikacje typu AGE promują formowanie się amyloidu prawdopodobnie przez stabilizację antyrównoległych domen pofałdowanych w harmonijki beta, co je porządkuje i ułatwia formowanie się oligomerów (18). Tworzące się włókna amyloidu są odporne na działanie proteaz komórkowych oraz trawiące działanie makrofagów (20). W efekcie prekursorów włókien amyloidu oraz ISTAPs uszkodzają błony komórek beta trzustki, prowadząc do ich śmierci (17), a złogi amyloidu wydostają się do przestrzeni pozakomórkowej. W obrębie dojrzałej sekwencji aminokwasowej IAPP wykryto fragmenty, które są niezbędne dla zapoczątkowania amyloidogenezy komórek beta. Są to u człowieka i kota reszty 20-29, oraz u człowieka i szczura reszty 8-20 i 30-37 (15).

Ostatnio, w wymienionych sekwencjach IAPP wykryto minimalny region złożony z 6 reszt aminokwasowych, kluczowy dla zainicjowania amyloidogenezy w komórkach beta trzustki. Podczas badań, gdy w kilku badanych heksapeptydach podstawiano zidentyfi-

cowane aminokwasy innymi, stwierdzono, że nie ma to wpływu na przerwanie amyloidogenezy, z wyjątkiem heksapeptydu, który w pozycji 2 posiadał – fenylalaninę. Gdy ją podstawiono alaniną, peptyd nie był zdolny do inicjowania procesu amyloidozy. Wyniuto z tego wniosek, że reszty aromatyczne (alanina), mogą być potencjalnymi inhibitorami procesu amyloidozy (3).

Tworzenie włókien amyloidu wywodzącego się z IAPP w organizmach ssaków

Wykazano gatunkowe różnice w lokalizacji wytwarzanych włókien amyloidowych w trzustce ssaków. U małpy, psa, kota oraz chomika, włókna amyloidu formują się na zewnątrz komórek i gromadzą się w przestrzeni międzykomórkowej (10, 11, 33) zaś u myszy transgenicznych z ludzkim genem IAPP, włókna amyloidu odkładały się zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz komórek z polimeryzacją zaczynającą się na zewnątrz komórki (34). U człowieka włókna formują się i odkładają przede wszystkim wewnątrz komórek beta, jedynie małe fragmenty amyloidu stwierdzano w przestrzeni pozakomórkowej (25). Podobnie u królika obserwowano odkładanie wewnątrzkomórkowe (cytoplazmatyczne), co przeczy tezie jakoby wewnątrzkomórkowe budowanie amyloidu występowało jedynie u człowieka (7).

Mimo, że przez ostatnie lata dokonano wielu odkryć dokumentujących istotną, fizjologiczną rolę amyliny w ustroju ssaków, to jednak nadal poznaje się coraz to nowe jej funkcje, zaskakujące dla wielu badaczy. Należy przypomnieć, iż badania poświęcone amylinie zapoczątkowano w 1985 r., dopiero w wyniku poznania jej głównej roli w patogenezie amyloidozy komórek beta trzustki. Wówczas pojawiła się epidemia gąbczastego zwyrodnienia mózgu u bydła (BSE) – amyloidozy mózgu wywołanej prionami. Rozpoczął się okres trwający do dzisiaj – niezwykle intensywnych badań nad wspólnymi przyczynami wielu amyloidoz. Jednakże patomechanizm poznanych amyloidoz, w tym także trzustki, pozostaje nadal niewyjaśniony, ponieważ nie zidentyfikowano czynnika inicjującego konwersję wielu prawidłowych, niepatogennych białek komórkowych w ich izoformy, zdolne do procesu budowania amyloidu niszczącego własne komórki i tkanki.

Piśmiennictwo

1. *Ahren B.*: Transgenic overexpression of human islet amyloid polypeptide inhibits insulin secretion and glucose elimination after gastric glucose gavage in mice. *Diabetologia* 1998, 41, 1374-1380.
2. *Andrikopoulos S., Verchere C. B., Teague J. C.*: Two novel immortal pancreatic beta-cell lines expressing and secreting human islet amyloid polypeptide do not spontaneously develop islet amyloid. *Diabetes* 1999, 48, 1926-1970.
3. *Azriel R., Gazit E.*: Analysis of the minimal amyloid-forming fragment of the islet amyloid polypeptide. An experimental support for the key role of the phenylalanine residue in amyloid formation. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 34156-34161.
4. *Baldo B. A., Kelley A. E.*: Amylin infusion into rat nucleus accumbens potently depresses motor activity and ingestive behavior. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001, 281, R1232-1242.

5. *Borm A., Klevesath M.*: The effect of pramlintide (amylin analogue) treatment on bone metabolism and bone density in patients with type I diabetes mellitus. *Horm. Metab. Res.* 1999, 31, 472-475.
6. *Cornish J., Callon K., Bava U., Kamona S.*: Effect of calcitonin, amylin and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. *Bone* 2001, 29, 162-168.
7. *Cortie C.*: Evolution a long terme du syndrome diabetique non insulino-dependant chez le lapin. *Praca dokt., Politechnika w Tuluzie*, 1993, (93/INPT/0020).
8. *Hall J.*: Interaction of amylin with calcitonin gene-related peptide receptors in the microvasculature of the hamster cheek pouch in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 1999, 126, 280-284.
9. *Hayden M. T., Tyagi S.*: Arterial vascular remodeling: the endothelial cell's central role. *Mol. Med.* 1998, 95, 213-217.
10. *Hoenig M., Hall G., Ferguson D., Jordan K.*: A feline model of experimentally induced islet amyloidosis. *Am. J. Pathol.* 2000, 157, 2143-2150.
11. *Hoppener J., Oosterwijk C., van Hulst K.*: Molecular physiology of the islet amyloid polypeptide (IAPP)/amylin gene in man, rat, and transgenic mice. *J. Cell Biochem.* 1994, 55 suppl, 39-53.
12. *Horecjadaj-Molteni M., Davicco M.*: Amylin inhibits ovariectomy bone loss in rats. *J. Endocrinol.* 2000, 165, 663-766.
13. *Hrciar J.*: Amylin is an additional possible pathogenic factor in NIDDM and the insulin resistance syndrome. *Vnitř. Lek.* 1996, 42, 17-22.
14. *Ikeda T., Iwata K., Ochi H.*: Effect of insulin, proinsulin and amylin on renin release from perfused rat kidney. *Metabolism* 2001, 50, 763-766.
15. *Jaikaran E., Higham C., Serpell L.*: Identification of a novel human islet amyloid polypeptide beta-sheet domain and factors influencing fibrillogenesis. *J. Mol. Biol.* 2001, 308, 515-525.
16. *Jaikaran E., Clark A.*: Islet amyloid and type 2 diabetes: from molecular misfolding to islet pathophysiology. *Biochim. Biophys. Acta.* 2001, 48, 179-203.
17. *Janson J.*: The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes.* 1999, 48, 491-498.
18. *Kapurniotu A., Bernhagen J., Greenfield N.*: Contribution of advanced glycosylation to the amyloidogenicity of islet amyloid polypeptide. *Eur. J. Biochem.* 1998, 251, 208-216.
19. *Karlsson E.*: IAPP as regulator of glucose homeostasis and pancreatic hormone secretion. *Int. J. Mol. Med.* 1999, 3, 577-584.
20. *Koning de E.*: Macrophages and pancreatic islet amyloidosis. *Amyloid.* 1998, 5, 247-254.
21. *Kosowska B., Januszewski A., Tokarska M., Bednarek-Tupikowska G., Zdrojewicz Z., Jach H.*: Amyloidozy i białka amyloidogenne. *Medycyna Wet.* 2001, 57, 233-237.
22. *Leckstrom A.*: Islet amyloid polypeptide and insulin relationship in a longitudinal study of the genetically obese (ob/ob) mouse. *Pancreas* 1999, 18, 266-273.
23. *Ludvik B., Kautzky-Willer A.*: Amylin: history and overview. *Diab. Med.* 1997, 14, S9-S13.
24. *Lutz T., Tschudy S., Mollet A.*: Dopamine D(2) receptors mediate amylin's acute satiety effect. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001, 280, R1697-1703.
25. *Ma Z., Westermark P.*: Amyloid in human islets of Langerhans: immunologic evidence that islet amyloid polypeptide is modified in amyloidogenesis. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 36621-36625.
26. *MacArthur D., de Koning E.*: Amyloid fibril formation is progressive and correlates with beta-cell secretion in transgenic mouse isolated islets. *Diabetologia* 1999, 42, 1219-1227.
27. *Makimattila S., Hietanemi K., Kiviluoto T.*: In vivo glucose-stimulated amylin secretion is increased in nondiabetic patients with pancreatic cancer. *Metabolism* 2001, 50, 1036-1042.
28. *Mulder H., Jongsma H., Zhang Y., Gebre-Medhin S.*: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and islet amyloid polypeptide in primary sensory neurons. *Mol. Neurobiol.* 1999, 19, 229-253.
29. *Reidelberger R., Arnelo U.*: Comparative effect of amylin and cholecystokinin on food intake and gastric emptying in rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001, 280, R605-611.
30. *Riediger T., Schmid H.*: Pharmacological characterisation of amylin-related peptides activating subfornical organ neurons. *Brain Res.* 1999, 837, 161-168.
31. *Van Hulst K., Oosterwijk C., Born W.*: Islet amyloid polypeptide/amylin messenger RNA and protein expression in human insulinomas in relation to amyloid formation. *Eur. J. Endocrinol.* 1999, 140, 69-78.
32. *Villa I., Melzi R., Pagani F., Ravasi F.*: Effects of calcitonin gene-related peptide and amylin on human osteoblast-like cells proliferation. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 409, 273-278.
33. *Wagner J., Cline J.*: Naturally occurring and experimental diabetes in cynomolgus monkeys: a comparison of carbohydrate and lipid metabolism and islet pathology. *Toxicol. Pathol.* 2001, 29, 142-148.
34. *Westermark G., Westermark P.*: Differences in amyloid deposition in islets of transgenic mice expressing human islet amyloid polypeptide versus human islet implanted into nude mice. *Metabolism* 1999, 48, 448-454.
35. *Westermark P., Wernstedt C.*: A novel peptide in the calcitonin gene related peptide family as an amyloid fibril protein in the endocrine pancreas. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986, 140, 827-831.
36. *Wookey P., Cooper M.*: Amylin: physiological roles in the kidney and a hypothesis for its role in hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998, 25, 653-660.
37. *Ye J., Lim-Fraser M., Cooney G.*: Evidence that amylin stimulates lipolysis in vivo: a possible mediator of induced insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2001, 280, E562-569.
38. *Zhang S., Liu J., Saafi E.*: Induction of apoptosis by human amylin in RINm5F islet beta-cells is associated with enhanced expression of p53 and p21 WAF1/CIP1. *FEBS Lett.* 1999, 455, 315-320.

Adres autora: prof. dr hab. Barbara Kosowska, ul. Koźuchowska 7, 51-631 Wrocław

STAN ZAKAŻNYCH CHOROÓB ZWIERZĄT W POLSCE,

według danych Głównego Inspektoratu Weterynarii w kwietniu 2003 r.*)

- 1) **Wścieklizna zwierząt domowych** – wystąpiła w 5 województwach: dolnośląskim (1-1), lubelskim (1-1), podkarpackim (1-1), warmińsko-mazurskim (1-1) i wielkopolskim (1-1). Stwierdzono ją u 2 psów, 3 kotów i 1 sztuki bydła.
- 2) **Wścieklizna zwierząt dzikich** – wystąpiła w 7 województwach: dolnośląskim (2-2), kujawsko-pomorskim (2-2), małopolskim (1-1), podkarpackim (1-1), podlaskim (2-2), warmińsko-mazurskim (6-10), wielkopolskim (4-5). Zanotowano ją u 18 lisów, 4 jenotów i 1 sarny.
- 3) **Zgnielec amerykański pszczoł** – wystąpił w 3 województwach: lubelskim (1-1), podlaskim (1-1) i zachodniopomorskim (1-3).

*) W nawiasach podano liczbę powiatów i miejscowości, w których choroba została stwierdzona w okresie sprawozdawczym.