
Marijana C. Jandrić-Kočić¹, Mario Mizdrarić^{2, 3}

HROMOGRANIN A

Sažetak: Hromogranin A (engl. Chromogranin A, CgA) je najvažniji član porodice granina. Skladišti se s hormonima i neurotransmiterima u velike vezikule gustog jezgra ili hromafine granule i zajedno s njima oslobađa konstitutivno ili u kontrolisanom putu.

U okviru ovog preglednog rada prikazana je uloga CgA i iz njega izvedenih biološki aktivnih peptida, kao i njegova upotreba kao markera određenih bolesti.

CgA ima značajnu ulogu u sekretornoj granulogenezi (sortiranju i obradi sekretornog proteinskog sadržaja, sazrijevanju i kondenzaciji sekretornih granula) i održavanju homeostaze kalcijuma. Glikozilacijom, fosforilacijom, sulfatacijom i/ili proteolitičkom obradom CgA nastaju biološki aktivni peptidi kojim ispoljavaju hormonsku, autokrinu i parakrinu aktivnost. U kardiovaskularnom, metaboličkom, imunološkom i difuznom neuroendokrinom sistemu CgA i iz njega izvedeni biološki aktivni peptidi imaju mnogobrojne, ponekad oprečne uloge. CgA je identifikovan kao važan imunohistohemijski tumorski marker neuroendokrinih tumora, karcinoma prostate i mikrocelularnog karcinoma pluća s neuroendokrinom diferencijacijom. Njegova vjerodostojnost je uslovljena samim tumorom (lokalizacijom, veličinom, gustoćom sekretornih granula i sekretornom aktivnošću), diseminacijom tumora i primjenjem dijagnostičkom tehnikom. Povišene vrijednosti CgA se ne mogu koristiti u procjeni progresije tumora koji nisu neuroendokrinog podrijetla. U hroničnoj insuficijenciji srca i akutnom koronarnom sindromu CgA predstavlja nezavisni prognostički faktor bolesti.

Ključne riječi: hromogranin A, difuzni neuroendokrini sistem, tumor, bolest

Summary: Chromogranin A (CgA) is the most important member of the granin family. It is stored with hormones and neurotransmitters in large dense core vesicles or chromaffin granules and together with them it is released constitutively or in a controlled way.

¹ Marijana C. Jandrić-Kočić, Dom zdravlja Krupa na Uni, marijanajandrickocic@gmail.com

² Univerzitetski klinički centar Republike Srpske

³ Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci

In this review are presented the role of CgA and biologically active peptides derived from it, as well as its use as a marker of certain diseases.

CgA plays a significant role in sectorial granulogenesis (sorting and processing of secretory protein content, maturation and condensation of secretory granules) and maintaining calcium homeostasis. Glycosylation, phosphorylation, sulfation, and/or proteolytic processing of CgA results in biologically active peptides that exhibit hormonal, autocrine, and paracrine activity. In the cardiovascular, metabolic, immune and diffuse neuroendocrine system, CgA and biologically active peptides derived from it have numerous, sometimes conflicting roles. CgA has been identified as an important immunohistochemical tumor marker of neuroendocrine tumors, prostate cancer and microcellular lung cancer with neuroendocrine differentiation. Its credibility is conditioned by the tumor itself (localization, size, density of secretory granules and secretory activity), dissemination of the tumor and application of the diagnostic technique. Elevated CgA values cannot be used to assess the progression of tumors that are not of neuroendocrine origin. In chronic heart failure and acute coronary syndrome, CgA is an independent prognostic factor of the disease.

Key words: chromogranin A, diffuse neuroendocrine system, tumor, disease

UVOD

Porodicu granina čine hromogranin A, hromogranin B, sekretogranin II (ili hromogranin C), sekretogranin III (ili produkt gena 1B1075), sekretogranin IV (ili antigen HSL-19), sekretogranin V (ili antigen 7B2), sekretogranin VI (ili neuroendokrini sekretorni protein 55) i sekretogranin VII (ili inhibitor proprotein konvertaze subtilizin/keksin tipa 1) (1, 2). Granini su proteini molekulske mase od 27 do 10 kilodaltona (engl. kilodalton, kDa) (1). Izgrađeni su od jednostrukih polipeptidnih lanaca s najmanje 10% kiselinskih ostataka (glutaminske ili asparaginske kiseline) i višestrukih pojedinačnih i dvobaznih aminokiselinskih ostataka (3). Uskladišteni su u sekretornim granulama endokrinih, neuroendokrinih i neuronskih ćelija (1). Granini imaju značajnu ulogu u sekretornoj granulogenezi, sortiranju i obradi sekretornog proteinskog sadržaja, sazrijevanju i kondenzaciji sekretornih granula (3). Oni održavaju homeostazu kalcijuma i ispoljavaju hormonsku, autokrinu i parakrinu aktivnost (1, 4, 5).

Granini se proizvode u granuliranom endoplazmatskom retikulumu i preko signalnog peptida na N terminalnom kraju molekula ulaze u unutrašnji prostor retikuluma (3, 4). Otuda, putem transportnih vezikula, oni ulaze u Goldžijev kompleks (3). Potom se, s preostalim sadržajem vezikula, u trans mreži Goldžijevog kompleksa pakuju u

nezrele sekretorne granule (1, 3, 4). Tu se djelimično prerađuju u različite biološki aktivne peptide (3). Nezrele granule sazrijevaju naknadnom acidifikacijom sadržaja granula i uklanjanjem klatrinske ovojnice, sinaptotagmina IV i membranskog proteina 4 (1, 3). Zrele sekretorne granule s gustim jezgrom (engl. Dense-core secretory granules, DCG), poznate kao velike vezikule gustog jezgra (engl. Large dense-core vesicles, LDCV) ili hromafine granule (engl. Chromaffin granules, CG) skladište se u srži nadbubrežne žlijezde i njihov sadržaj se oslobađa nakon stimulacije (3).

Granini olakšavaju stvaranje DCG kada se nezrela granula oslobađa iz trans mreže Goldžijevog kompleksa (4, 5). Oni omogućuju regrutovanje i kondenzaciju topivog proteinskog sadržaja sekretornih granula u guste jezgre (5). Prisustvo granina u sekretornim granulama, kao i njihov visok kapacitet vezivanja kalcijuma pri niskom pH, osigurava skladištenje kalcijuma u ćelije (4). Proteolitičkom razgradnjom granina nastaju proteini koji imaju hormonsku, autokrinu i parakrinu aktivnost (2, 4, 5).

Granini i iz njih izvedeni bioaktivni fragmenti doprinose oslobađanju određenih hormona, kao i homeostazi glukoze, neuronskoj ekscitabilnosti, autoimunosti i kontraktilnosti glatkih mišića (4). Na taj način oni moduliraju metabolizam, puteve bola, raspoloženje i krvni pritisak (4). Granini predstavljaju markera specifičnih bolesti, uključujući neurodegenerativne bolesti, psihijatrijske bolesti i karcinome (4).

METODE

Literatura je pretražena korišćenjem ključnih reči: hromogranin A, difuzni neuroendokrini sistem, tumor, bolest. Pretraživanje je sprovedeno u okviru sledećih baza podataka: PubMed, Emabase, Scopus, SCIn-dex i Hrčak. Zbog ograničenog broja dostupnih studija u pretraživanju baza nisu korišteni dostupni filteri. Nakon iščitavanja sažetaka, radovi su detaljnije proučeni, te su isključeni oni koji ne odgovaraju postavljenom cilju istraživanja.

HROMOGRANIN A

Hromogranin A (engl. Chromogranin A, CgA) je prvi identifikovani predstavnik granina (6). Njegovo ime potiče od mjesta primarne identifikacije, hromafinih vezikula srži nadbubrežne žlijezde koje sadrže katecholamine (engl. Adrenal medulla chromaffin vesicles containing catecholamines) (6).

CgA je protein molekularne težine 48 kDa, izgrađen od 439 aminokiselina (1). Hromafina ćelija srži nadbubrežne žlijezde predstavlja glavni izvor cirkulišućeg CgA (2). Adrenergički nervni završeci i neuroendokrine ćelije izlučuju CgA u perifernim tkivima (2). CgA je otkriven u adenohipofizi, plućima, pankreasu, želucu, tankom crijevu (jejunumu i ileumu), frontalnom cerebralnom korteksu,

štitnoj žlijezdi, paraštitnim žlijezdama, miokardu i polimorfonuklearnim leukocitima (2, 7–10).

Proizvodnju CgA reguliše nekoliko unutarćelijskih glasničkih sistema, koji uključuju protein kinazu A, protein kinazu C, kao i unutarćelijski kalcijum (8). Histamin, nikotin, bradikinin, angiotenzin II, prostaglandin E2 i kalijum mogu olakšati proizvodnju CgA (8). Zajedno s hormonima ili neurotransmiterima, CgA se oslobađa konstitutivno ili u kontrolisanom putu (8).

Gen CgA nalazi se na hromosomu 14q32.12 i obuhvata 12.192 baznih parova (engl. base pair, bp), organizovanih u osam egzona i sedam introna (1). Primarni transkript od 2 kilobaza (engl. kilobase, kb) provodi se u protein molekularne težine 52 kDa izgrađen od 457 aminokiselina koji prolazi kroz posttranslacijske modifikacije, odnosno endoproteolizu prohormonskim konvertazama (1). Proteolitičkim cijepanjem CgA nastaje nekoliko biološki aktivnih peptida: vazostatini 1 i 2, prohromacin, hromacini 1 i 2, hromofungin, pankreastatin, katestatin, parastatin, serpinin, WE14, EA-92, SS-18, LF-19, GR-44, SS-18, AL-11, ER-37, ES-43, GV 19, WA-8 (1, 7).

FIZIOLOŠKE ULOGE HROMOGRANINA A I PRODUKATA NJEGOVOG CIJEPANJA

CgA ima mnogobrojne fiziološke uloge u ćeliji i izvan nje (Tabela 1) (1, 7, 9). Inhibicijom razgradnje granula posredovane serpininom on modulira biogenezu DCG (1). Takođe, ima važnu ulogu u obnavljanju ćelija sekretornih granula nakon egzocitoze (1). Obilje (~2-4 mM) CgA unutar DCG omogućava pohranu velike količine kalcijuma u njima (1). U isto vrijeme, CgA omogućava brzu razmjenu slobodnog i vezanog kalcijuma unutar DCG, kao i mobilizaciju kalcijuma u citoplazmu (kroz aktivaciju inozitol trifosfatnih receptora kalcijumovih kanala na membranama DCG) (1).

Uloga CgA izvan ćelije nije u potpunosti jasna (1, 7). CgA inhibira izlučivanje proopiomelanokortina u prednjem režnju hipofize (15). Indukovanjem proizvodnje faktora nekroze tumora alfa i difuzibilnih neurotoksičnih supstanci u ćelijama mikroglije uzrokuje apoptozu neurona (1). Značajan broj uloga, prvobitno smatranim ulogama CgA, pripisane su biološki aktivnim peptidima koji nastaju glikozilacijom, fosforilacijom, sulfatacijom i/ili proteolitičkom obradom CgA (7). Većina njih se sastoji od direktne ili indirektne inhibitorne regulacije putem autokrinih, parakrinih ili hormonskih puteva (7). Do sada je otkrivena uloga katestatina, prohromacina, hromacina 1 i 2, hromofungina, pankreastatina, parastatina, vazostatina 1 i 2 i WE 14 (1, 7). Uloga preostalih biološki aktivnih peptida izvedenih iz CgA ostaje nepoznata (1, 7).

Tabela 1. Uloga hromogranina A i iz njega izvedenih biološki aktivnih peptida (7)

U ćeliji	Izvan ćelije
Granulogena aktivnost	Inhibiranje izlučivanja želučane kiseline
Skladištenje proteina	Inhibiranje peristaltike debelog crijeva
Skladištenje i regulisanje protoka kalcijuma	Inhibiranje vazokonstrikcije arterija
Prohormon	Negativan inotropni efekat
	Regulisanje metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina
	Inhibiranje izlučivanja: insulina, paratiroidnog hormona, kateholamina, pankreasne amilaze, proopiomelanokortina
	Antimikrobni učinak
	Antiupalna aktivnost
	Obnavljanje tkiva: regulisanje adhezije ćelija
	Regulisanje nocicepcije
	Aktivacija mikroglije u centralnom nervnom sistemu
	Apoptotička degeneracija kortikalnih neurona

Vazostatini 1 i 2 predstavljaju N-terminalne fragmente CgA (1). Oni inhibiraju vazokonstrikciju arterija posredovanu endotelinom-1 i imaju negativan inotropan i luzitropan učinak na srce, predominantno u prisustvu intenzivnih adrenergičkih stimulusa (1, 7). Nadalje, inhibiraju proliferaciju i migraciju endotelnih ćelija indukovanu vaskularnim endotelnim faktorom rasta (1). Zahvaljujući kardiotropnim i vazoaktivnim osobinama, u uslovima prekomjerne simpatičke stimulacije, oni mogu imati ulogu homeostatskog stabilizatora kardiovaskularnog sistema (1). Vazostatin 1 i 2 inhibiraju lučenje želučane kiseline i paratiroidnog hormona i imaju antimikrobni i antiupalni učinak (7). Naime, oni inhibiraju rast kvasaca, bakterija i gljivica i stimulišu migraciju makrofaga (1). Štite integritet endotelne barijere od proupalnih agenasa i moduliraju adheziju fibroblasta (7). U konačnici, vazostatini 1 i 2 indukuju neuronsku apoptozu i vrše kontrolu nocicepcije (7).

Pankreastatin je prvi identifikovani biološki aktivan peptid izveden iz CgA (1). On inhibira egzokrinu aktivnost pankreasa i želuca, kao i oslobađanje paratiroidnog hormona (1, 7). Modifikuje omjer inzulina:glukagon stimulišući izlučivanje glukagona i inhibirajući izlučivanje insulina uslovljeno fiziološkim stimulusima (7). Povećava proizvodnju azotnog oksida koji inhibira insulin (9). Oslobođen s kateholaminima iz simpatičkog nervnog sistema u stresnim situacijama učestvuje u modulaciji energetskog metabolizma (1). Naime, pri neuravnoteženoj simpatičkoj aktivaciji, višak kateholamina zajedno s povišenim vrijednostima pankreastatina smanjuje unos glukoze

(za ~50%) i povećava oslobađanje slobodnih masnih kiselina (za 4,5 do 6,4 puta) (1). Pojedinačna istraživanja ukazuju da pankreastatin (mehanizmom koji nije u potpunosti jasan) ima značajnu ulogu u patogenezi različitih oblika dijabetes melitusa (9).

Katestatin djeluje na nikotinske acetilholinske receptore kao snažan autokrini inhibitor lučenja kateholamina (1, 7). Smatra se da nedostatak katestatina igra značajnu ulogu u razvoju hipertenzije uslovljene dugotrajnom prekomjernom aktivnošću simpatičkog nervnog sistema (1). Indukovanjem oslobađanja histamina iz mastocita on ostvaruje vazorelaksanti i antihipertenzivni učinak (1). Katestatin posjeduje izraženu angiogenu i vaskulogenu aktivnost, budući da indukuje migraciju i proliferaciju endotelnih i glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova (1). On stimulira hemotaksu aktivnost i aktivnost proupalnih citokina, te inhibira rast gljivica, kvasaca i bakterija (Gram-pozitivnih i Gram-negativnih) (1).

Parastatin je otkriven u paratiroidnoj žlijezdi svinje (1). U prisustvu niskih vrijednosti kalcijuma u krvi on inhibira lučenja paratiroidnog hormona (1).

Prohromacin i iz njega izvedeni biološki aktivni peptidi, hromacini 1 i 2, inhibiraju rast gljivica i bakterija (7, 10).

WE 14 može modulirati vrijednost gonadotropnih hormona (7). Osim toga, istraživanja eminentnih autora identifikovali su WE 14 kao autoantigen pankreasa koji ima značajnu ulogu u patogenezi različitih oblika dijabetes melitusa (9).

METODE ODREĐIVANJA VRIJEDNOSTI HROMOGRANINA A U KRV

Postoji niz komercijalno dostupnih setova za određivanje CgA u krvi (6). Oni su zasnovani na tri dijagnostičke tehnike: enzimski imunosorbentni test (engl. Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), imunoradiometrijski test (engl. Immunoradiometric assay, IRMA) i radioimunološki test (engl. Radioimmunoassay, RIA) (6). Iako značajan broj istraživanja preporučuje RIA, ne postoji univerzalno prihvaćena dijagnostička tehnika, kao ni standardizacija niti jedne od navedenih dijagnostičkih tehnika (6, 11). Samim tim, preporučuje se oprez pri pokušaju poređenja rezultata različitih dijagnostičkih centara (6). CgA se može određivati u plazmi ili serumu (6). Vrijednost CgA u plazmi je nerijetko značajno viša od vrijednosti utvrđene u serumu (6). Istraživanja određenih autora preporučuju određivanje CgA u pljuvački (1).

HROMOGRANINA A KAO DIJAGNOSTIČKI I PROGNOСТИČKI MARKER

Porast vrijednosti CgA u krvi nastaje u određenim benignim bolestima i stanjima, malignim bolestima, kao i jatrogeno (Tabela 2) (12).

CgA je povišen u osoba koje koriste inhibitore protonske pumpe, antagoniste histaminskih H2 receptora i selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (12). Samim tim, preporučuje se prekid upotrebe lijekova (antagonisti histaminskih H2 receptora 24 sata, inhibitora protonske pumpe 14 dana) prije određivanja vrijednosti CgA u krvi (12). Intenzivna fizička aktivnost, kao i unos hrane neposredno prije testiranja rezultuju porastom vrijednosti CgA u krvi (12). Lagano povišene vrijednosti CgA utvrđene su u menopauzi (usljed povišenog simpatičkog tonusa) i trudnoći (1).

Tabela 2. Uzroci porasta vrijednosti CgA u krvi (1, 12)

Benigne bolesti i stanja	Jatrogeni uzroci	Maligne bolesti
Trudnoća	Inhibitori protonske pumpe	Karcinom želuca
Menopauza	Antagonisti histaminskih H2 receptora	Karcinom pankreasa
Hronični atrofični gastritis	Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina	Hepatocelularni karcinom
Helicobacter pylori infekcija	Intenzivna fizička aktivnost	Karcinom dojke
Pankreatitis	Skorašnji unos hrane	Karcinom jajnika
Hronični hepatitis		Karcinom prostate
Ciroza jetre		Neuroblastom
Sindrom iritabilnog crijeva		Mikrocelularni karcinom pluća
Ulcerozni kolitis		Neuroendokrini tumori
Chronova bolest		
Arterijska hipertenzija		
Srčana insuficijencija		
Akutni koronarni sindrom		
Infarkt miokarda		
Giantcell arteritis		
Bubrežna insuficijencija		
Hronični bronhitis		
Opstruktivne bolesti pluća		
Reumatoidni artritis		
Sistemiški eritematozni lupus		
Hipertiroidizam		
Hiperparatiroidizam		
Hiperkortizolemija		

Hronični atrofični gastritis i gastritis uzrokovan *Helicobacter pylori* mogu uzrokovati porast vrijednosti CgA, usljed hroničnog porasta vrijednosti gastrina u serumu (1). U osoba s ovim bolestima, predominantno u onih liječenih inhibitorima protonske pumpe, mjerenje vrijednosti CgA u krvi može doprinijeti praćenju hiperplazije ćelija želuca sličnih enterohromafinu (1). Ulcerozni kolitis i Crohnova bolest uzrokuju diskretan porast vrijednosti CgA u krvi (1).

Kod disfunkcije organa, poput insuficijencija bubrega, jetre i srca, vrijednosti CgA u krvi također mogu biti značajno povećane (1). Veoma visoke vrijednosti CgA u osoba s insuficijencijom bubrega (usporedive s vrijednostima CgA u osoba s neuroendokrinim tumorom) govore u prilogu značajne uloge bubrega u uklanjanju CgA iz tijela (2). Njegove umjereno povišene vrijednosti u osoba s insuficijencijom jetre ukazuju ili na metabolizam CgA u jetri ili na aktivaciju neuroendokrinog sistema u ovih osoba (2). Aktivacija neuroendokrinog sistema prisutna je i u osoba s insuficijencijom srca, akutnim koronarnim sindromom i hipertenzijom (1, 2). Visoke vrijednosti CgA u krvi ukazuju na visok rizik od smrti nakon infarkta miokarda, akutnog koronarnog sindroma i insuficijencijom srca (1).

Postoje visoke vrijednosti CgA u određenim upalnim bolestima, poput reumoidnog artritisa i sistemskog eritematoznog lupusa (1). Endokrini poremećaji povezani s povišenim vrijednostima CgA u krvi su hiperkortizolemija, hipertireoidizam i hiperparatireoidizam (1).

CgA predstavlja važan marker neuroendokrinih tumora, uključujući karcinoid tumor, feokromocitom, medularni karcinom tiroidne žlijezde, adenom paratiroidne žlijezde, neuroblastom, gastroenteropankreatične neuroendokrine tumore, sindrom multiple endokrine neoplazije tip 1 i bronhopulmonalne neuroendokrine tumore (13). Najveća vjerodostojnost ovog tumorskog markera utvrđena je u diseminovanim i dobro diferentovanim neuroendokrinim tumorima koji pokazuju intenzivnu sekretornu aktivnost (13).

Senzitivnost CgA u osoba s neuroendokrinim tumorima iznosi između 10 i 100%, a njegova specifičnost između 68 i 100% (13). Kod malih tumora (osim gastrinoma), poput insulinoma, paraganglioma, karcinoid tumora bronha i tumora hipofize, vrijednosti CgA mogu biti u referentnom rasponu (13). Najveća osjetljivost CgA utvrđena je kod gastrinoma (100%), feohromocitoma (89%), karcinoid tumora (80%), nefunkcionalnih tumora endokrinog pankreasa (69%) i medularnog karcinoma tiroidne žlijezde (50%) (13). U osoba s metastatskom bolešću, CgA posjeduje osjetljivost od 60 do 100% i njegova vrijednost u krvi može porasti čak 100–1000 puta (13). Najviše vrijednosti utvrđene su u karcinoid tumora s metastazama u jetri (13). Osim u postavljanju dijagnoze neuroendokrinih tumora, CgA je važan u praćenju odgovora na liječenje (13).

U osoba oboljelih od mikrocelularnog karcinoma pluća s neuroendokrinom diferencijacijom, CgA može pomoći u praćenju odgovora na liječenje i otkivanju

recidiva bolesti (13). Iako vrijednost CgA u krvi ukazuje na vjerojatni stepen neuroendokrine diferencijacije u karcinomu, njegova niska osjetljivost čini ga nepouzdanim u otkrivanju bolesti (13).

U osoba s karcinomom prostate određivanje vrijednosti CgA u krvi može pomoći u postavljanju dijagnoze i određivanju prognoze bolesti (2). Naime, vrijednosti CgA u krvi oboljelih mogu biti povišene čak i ako je vrijednost prostata specifičnog antigena s normalna (13). Visoke vrijednosti CgA u krvi mogu predvidjeti izostanak odgovora karcinoma na hormonsku terapiju, odnosno lošu prognozu bolesti (13).

Imunoreaktivnost CgA ustanovljena je u ćelijama kolorektalnih karcinoma i karcinoma dojke, ali njegova dijagnostička vrijednost nije utvrđena (2).

ZAKLJUČAK

CgA i iz njega izvedeni biološki aktivni peptidi imaju mnogobrojne, ponekad oprečne uloge u kardiovaskularnom, metaboličkom, imunološkom i difuznom neuroendokrinom sistemu. CgA je identifikovan kao važan imunohistohemijski tumorski marker neuroendokrinih tumora, karcinom prostate i mikrocelularnog karcinoma pluća s neuroendokrinom diferencijacijom. Njegova vjerodostojnost je uslovljena samim tumorom (lokalizacijom, veličinom, gustoćom sekretornih granula i sekretornom aktivnošću), diseminacijom tumora i primjenjenom dijagnostičkom tehnikom. Povišene vrijednosti CgA se ne mogu koristiti u procjeni progresije tumora koji nisu neuroendokrinog podrijetla. U hroničnoj insuficijenciji srca i akutnom koronarnom sindromu CgA predstavlja nezavisni prognostički faktor bolesti.

LITERATURA

1. D'amico MA, Ghinassi B, Izzicupo P, Manzoli L, Di Baldassarre A. Biological function and clinical relevance of chromogranin A and derived peptides. *Endocr Connect*. 2014 Apr 29; 3(2): R45–54. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5395093/>
2. Taupenot L, Kimberly HL, O'Connor DT. The Chromogranin–Secretogranin Family. *NEJM*. 2003; 348(12): 1134–1149. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra021405>
3. Feldman SA, Eiden LE. The chromogranins: Their roles in secretion from neuroendocrine cells and as markers for neuroendocrine neoplasia. *Endocr Pathol*. 2003; 14: 3–23. <https://doi.org/10.1385/EP:14:1:3>
4. Bartolomucci A, Possenti R, Mahata SK, Fischer-Colbrie R, Loh YP, Salton SR. The extended granin family: structure, function, and biomedical implications. *Endocr Rev*. 2011 Dec; 32(6): 755–97. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3591675/>
5. Estevez-Herrera J, Pardo MR., Dominguez N, Pereda D, Machado JD, Borges R. The role of chromogranins in the secretory pathway. *BioMolecular Concepts*. 2013; 4(6): 605–609. <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/bmc-2013-0020/html?sr->

- sltid=AfmBOoqMHFufhcNduEZBODJaF4PL_ddiPBhRUJL34a8zEZqRqx-ZKya2
6. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączyk M, Ziemnicka K, Wrotkowska E et al. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. Arch Med Sci. 2016 Feb 1; 12(1): 1–9. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4754364/>
7. Díaz Pérez JÁ, Currás Freixes M. Cromogranina A y tumores neuroendocrinos. Endocrinol Nutr. 2013; 60: 386–395. <https://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-nutricion-412-articulo-chromogranin-a-neuroendocrine-tumors-S2173509313001372#bib0100>
8. Louthan O. Chromogranin A in Physiology and Oncology. Folia Biologica (Praha). 2011; 57: 173–181. <https://fb.cuni.cz/file/5597/FB2011A0026.pdf>
9. Herold Z, Doleschall M, Kovesdi A, Patocs A, Somogyi A. Chromogranin-A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus. Endokrynologia Polska. 2018; 69(5): 598–610. https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.a2018.0052/45437
10. Scavello F, Kharouf N, Lavalley P, Haikel Y, Schneider F, Metz-Boutigue MH. The antimicrobial peptides secreted by the chromaffin cells of the adrenal medulla link the neuroendocrine and immune systems: From basic to clinical studies. Front Immunol. 2022 Aug 25; 13: 977175. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9452953/#B23>
11. Stridsberg M, Eriksson B, Oberg K, Janson ET. A comparison between three commercial kits for chromogranin A measurements. J Endocrinol. 2003 May; 177(2): 337–41. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12740022/>
12. Di Giacinto P, Rota F, Rizza L, Campana D, Isidori A, Lania A et al. Chromogranin A: From Laboratory to Clinical Aspects of Patients with Neuroendocrine Tumors. Int J Endocrinol. 2018 Jul 2; 2018: 8126087. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6051263/>
13. Glinicki P, Jeske W. Chromogranin A (CgA) – the influence of various factors *in vivo* and *in vitro*, and existing disorders on it's concentration in blood. Endokrynologia Polska/Polish Journal of Endocrinology 2010; 61(4): 384–397. [file:///C:/Users/W10/Downloads/25370-31124-1-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/W10/Downloads/25370-31124-1-PB%20(1).pdf)