

Titolo: L'inibizione del recettore dell'ormone della crescita riduce la crescita e le metastasi dell'adenocarcinoma duttale pancreatico

Codice: GH003

Autore Subramani et al.

Data: 2014

Rivista: Experimental and molecular medicine 46

Argomento: ormone della crescita e suo recettore

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1038/emm.2014.61>

URL: <https://www.nature.com/articles/emm201461>

Parole chiave: ormone della crescita, recettore, metastasi, proliferazione cellulare, apoptosi, IGF1R

Tumore: adenocarcinoma duttale del pancreas

Traduzione: tradotti riassunto, introduzione, e discussione. Queste ultime sezioni sono state tradotte in modo quasi totale e abbastanza fedele, con solo poche semplificazioni. Le sezioni materiali e metodi sono state tralasciate perchè troppo complicare e al di là delle nostre finalità

Punti di interesse: L'espressione aberrante del recettore dell'ormone della crescita (GHR - Growth Hormone Receptor) è associata a un aumento del rischio di sviluppare diversi tipi di cancro, tra cui cancro al seno, prostata, polmone, melanoma, endometriale e colon. Lo scopo di questo studio era di indagare l'impatto del silenziamento del GHR sulla patogenesi del cancro del pancreas. È già ben noto che il GH, tramite GHR e i processi biochimici di segnalazione che ne conseguono, abbia un ruolo importante nella crescita di cellule sia normali che neoplastiche. In molti casi, sono i tumori più aggressivi e scarsamente differenziati che tendono a sovra-esprimere il recettore per il GH. Dato che il cancro del pancreas è uno dei tumori più aggressivi e scarsamente differenziati che colpiscono gli esseri umani, non sorprende che rispetto alle cellule pancreatiche normali, i risultati di questo studio rivelino una significativa sovra-espressione di GHR. Inoltre è stato dimostrato per la prima volta che il GHR ha un ruolo principale nella proliferazione, migrazione, invasione delle cellule dell'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) e, quindi, nello sviluppo e crescita di metastasi. Il potenziale metastatico è probabilmente il fattore più importante nel determinare quanto sarà fatale un determinato cancro. In questo studio vediamo che la motilità cellulare e l'invasione sono state arrestate in modo significativo nelle cellule PDAC silenziando il GHR. E' stata anche fortemente inibita la transizione da cellula epiteliale a mesenchimale (EMT). La capacità di sottoporsi a EMT è un classico segno distintivo del cancro ed è richiesta per le metastasi, sia localmente all'interno del tessuto di origine che distalmente ad altre parti del corpo. Il blocco del funzionamento del GHR ha impedito l'espressione dei marker mesenchimali, mentre ha aumentato l'espressione del marker epiteliale. La perdita di markers epiteliali è un segno distintivo dell'aumento dell'EMT ed è conferisce un aumento del potenziale metastatico delle cellule tumorali. I risultati di questo studio rivelano inoltre che l'inibizione del GHR causa anche una significativa riduzione della proliferazione cellulare e una maggiore induzione dell'apoptosi, attraverso diverse vie. Molti studi già indicano una stretta connessione tra GHR e il recettore del fattore di crescita insulino simile (IGF-1R) nell'inizio e nella progressione di più tumori. Il IGF-1R è spesso sovraespresso nel cancro del pancreas dove è associato a resistenza all'apoptosi e mostra una maggiore proliferazione cellulare. Similmente a studi precedenti, anche questo lavoro dimostra che il silenziamento del GHR si traduce in una riduzione dei livelli di IGF-1R.

Riassunto / Abstract

Il cancro al pancreas è l'unico tumore importante con tassi di sopravvivenza molto bassi (1%). È la quarta causa di morte correlata al cancro. È stato dimostrato che i livelli di recettore dell'ormone della crescita iperattivato (GHR) aumentano il rischio di cancro in generale e questo percorso è un regolatore principale delle funzioni cellulari chiave come proliferazione, apoptosi, differenziazione, metastasi, ecc. Tuttavia, ad oggi non ci sono dati disponibili su come GHR promuove la patogenesi del cancro del pancreas. Qui, abbiamo utilizzato un

approccio di interferenza dell'RNA mirato al GHR per determinare se il targeting GHR è un metodo efficace per controllare la crescita e le metastasi del cancro del pancreas. Per questo, abbiamo utilizzato un sistema modello in vitro costituito da linee di cellule di cancro del pancreas HPAC e PANC-1. GHR è sovraregolato in entrambe queste linee cellulari e silenziare GHR ha ridotto significativamente la proliferazione e la vitalità cellulare. L'inibizione del GHR ha anche ridotto il potenziale metastatico delle cellule tumorali del pancreas, che è stato aiutato dalla ridotta capacità di formazione di colonie e dalla ridotta invasività. Analisi citometrica a flusso e western blot hanno rivelato l'induzione dell'apoptosi nelle cellule silenziate con GHR. Il silenziamento del GHR ha influenzato la chinasi / AKT della fosfatidilinositolo 3, la chinasi regolata dal segnale extracellulare del mitogeno / chinasi regolata dal segnale extracellulare, la chinasi Janus / i trasduttori del segnale e gli attivatori della trascrizione e il bersaglio nei mammiferi della segnalazione della rapamicina, nonché la transizione da epiteliale a mesenchimale. È interessante notare che il silenziamento del GHR ha anche soppresso l'espressione del recettore dell'insulina β e della cicloossigenasi-2. Complessivamente, il silenziamento del GHR controlla la crescita e le metastasi del cancro del pancreas e rivela la sua importanza nella patogenesi del cancro del pancreas.

Introduzione

Il cancro del pancreas si verifica più spesso nelle cellule del compartimento esocrino, che rappresenta il 95% di tutti i casi di cancro al pancreas. In particolare, l'adenocarcinoma duttale pancreatico (PDAC) è il tipo più comune (90%) di cancro del pancreas diagnosticato nella componente esocrina del pancreas. L'incidenza del cancro al pancreas e il tasso di mortalità sono quasi equivalenti e il tasso di sopravvivenza a 5 anni è stimato solo all'1% . (1) Ciò rende il cancro del pancreas uno dei carcinomi maligni più letali per l'uomo. (2) Questa prognosi infausta è dovuta all'assenza di sintomi precoci. (3) Ciò è anche dovuto alla resistenza / mancanza di risposta del PDAC ai trattamenti convenzionali esistenti come la chemioterapia e la radioterapia. (2) Queste caratteristiche unite alla natura altamente invasiva del PDAC si traducono in un tasso di sopravvivenza mediano di <6 mesi nella maggior parte dei pazienti con cancro del pancreas . (2)

La maggior parte dei casi di PDAC (99%) derivano dalla mutazione del gene KRAS. (4) Tuttavia, questa nota informazione genetica non ha ancora portato allo sviluppo di strategie terapeutiche mirate efficaci. Ciò indica che manca ancora molto nella comprensione dei meccanismi molecolari coinvolti nella patogenesi del PDAC. È stato dimostrato che il recettore dell'ormone della crescita (GHR), un membro della superfamiglia dei recettori delle citochine, regola molteplici vie cellulari tra cui KRAS e la segnalazione del recettore del fattore di crescita insulino-simile (IGF-1R). (5) Un aumento del livello di GHR nelle cellule di cancro del pancreas è stato dimostrato in studi precedenti. (6) Pertanto, GHR potrebbe servire come un obiettivo valido per studiare la tumorigenesi del cancro del pancreas perché ha un ruolo diretto nella segnalazione del KRAS ed è espresso in modo aberrante nella maggior parte dei tipi di cancro, incluso il cancro del pancreas .

L'ormone della crescita (GH) legandosi al suo recettore, attiva diverse vie di segnalazione (7). È noto anche che GHR media i suoi effetti tramite IGF-1R. (8) La sovraespressione di IGF-1R è stata spesso osservata nel cancro del pancreas ed è stata collegata alla resistenza all'apoptosi, all'aumento della crescita e alla sopravvivenza, ecc., del cancro del pancreas. (9) Pertanto, vi è una chiara evidenza che l'asse di segnalazione GH / IGF1 è coinvolto nello sviluppo e nella progressione del cancro del pancreas, così come in molti altri tipi di cancro. (10) Tuttavia, i meccanismi molecolari e le vie di segnalazione responsabili stanno solo iniziando a essere svelati. In effetti, il ruolo del GHR nel cancro del pancreas non è stato ancora ben studiato. A nostra conoscenza, questo è il primo studio che valuta il ruolo del GHR nel PDAC, rivelando per la prima volta l'importanza del GHR nella tumorigenesi pancreatico.

Sezione Materiali e Metodi: non tradotta

Sezione Risultati: non tradotta

Discussione

L'espressione aberrante di GHR è associata a un aumento del rischio di sviluppare diversi tipi di cancro, tra cui cancro al seno, prostata, polmone, melanoma, endometriale e colon. (27) Lo scopo di questo studio era di indagare l'impatto del silenziamento del GHR sulla patogenesi del cancro del pancreas. Per quanto a nostra conoscenza, questo è il primo studio a valutare direttamente il ruolo del GHR nel cancro del pancreas. Solo due studi precedenti hanno fornito prove indirette che suggeriscono un ruolo della segnalazione del GH nella crescita delle cellule di cancro del pancreas. (28, 29). Tuttavia, il ruolo preciso della segnalazione del GHR e dei suoi bersagli a valle deve ancora essere definito nella patogenesi del cancro del pancreas. C'è una grande necessità di definire migliori bersagli terapeutici nel trattamento del PDAC perché questo rimane uno dei tumori più poco studiati e fatali che colpiscono gli esseri umani. (30) In questo lavoro abbiamo dimostrato chiaramente per la prima volta che GHR ha un ruolo principale nella proliferazione, migrazione, invasione delle cellule PDAC e, quindi, nelle metastasi.

Il potenziale metastatico è probabilmente il fattore più importante nel determinare quanto sarà fatale un dato cancro. (34) Pertanto, la scoperta che GHR esercita un controllo significativo sul potenziale metastatico del PDAC è una forte indicazione che GHR ha un enorme potenziale terapeutico per il trattamento clinico. Non solo la motilità cellulare e l'invasione sono state arrestate in modo significativo nelle cellule PDAC silenziate dal GHR, ma anche l'EMT (transizione da epiteliale a mesenchimale) è stato fortemente inibita. La capacità di sottoporsi a EMT è un classico segno distintivo del cancro ed è richiesta per le metastasi, sia localmente all'interno del tessuto di origine che distalmente ad altre parti del corpo. (35) Qui, mostriamo che il non funzionamento del GHR ha bloccato l'espressione dei marker mesenchimali, mentre aumentava l'espressione del marker epiteliale. La perdita di markers epiteliali è un segno distintivo dell'aumento dell'EMT ed è adeguata a conferire un aumento del potenziale metastatico delle cellule tumorali. (16). Ciò è dovuto ad alterazioni strutturali che provocano una diminuzione delle giunzioni cellula-cellula in caso di perdita di makers epiteliali. Pertanto, silenziare GHR inibisce profondamente l'EMT, che è il processo principale coinvolto nell'invasione e nella metastasi delle cellule PDAC.

I nostri risultati rivelano inoltre che l'inibizione del GHR causa anche una significativa riduzione della proliferazione cellulare e una maggiore induzione dell'apoptosi, attraverso diverse vie. Questi risultati giustificano ulteriori indagini poiché diversi sottotipi di cancro del pancreas possono rispondere in modo leggermente diverso allo stesso trattamento. Riteniamo che il targeting GHR non solo ridurrà la diffusione del PDAC ad altri siti (inibizione delle metastasi), ma inibirà anche efficacemente la crescita del tumore attraverso l'induzione dell'apoptosi e la diminuzione della proliferazione cellulare. Insieme, ci aspettiamo che questi effetti si traducano in una risoluzione della malattia superiore e in un'aspettativa di vita molto migliore nei pazienti PDAC.

Molti studi indicano una stretta connessione tra GHR e segnalazione IGF-1R nell'inizio e nella progressione di più tumori. (37) Inoltre, IGF-1R è spesso sovraespresso nel cancro del pancreas dove è associato a resistenza all'apoptosi e mostra una maggiore proliferazione cellulare. (9) Simile a studi precedenti, dimostriamo che il silenziamento del GHR si traduce in una riduzione dei livelli di IGF-1R. Inoltre, abbiamo osservato una riduzione simultanea dei livelli di fattori associati alla tumorigenesi di questo tumore. (38)