

Titolo: Le linee cellulari di melanoma metastatico umano esprimono alti livelli di recettore dell'ormone della crescita e rispondono al trattamento con GH - Human metastatic melanoma cell lines express high levels of growth hormone receptor and respond to GH treatment

Codice: GH005

Autore Sustarsic et al

Data: 2013

Rivista: Biochemical and Biophysical Research Communications 441(1):144-50

Argomento: ormone della crescita

Accesso libero: si

DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.023

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X13016835?via%3Dihub>

Parole chiave: recettore dell'ormone della crescita, melanoma, GH, recettore della prolattina, cancro

Tumore: melanoma

Traduzione: tradotte solo sezioni "introduzione" e "discussione". Le traduzioni sono abbastanza fedeli, solo semplificato alcune parti.

Punti di interesse: Questa ricerca aveva lo scopo di quantificare in linee cellulari tumorali la presenza nelle cellule di RNA messaggero (mRNA) per GH, PRL, GHR e PRLR. L'mRNA è la molecola di RNA che deriva dalla trascrizione del DNA nel processo di sintesi delle proteine. Quindi se mRNA viene individuato, significa che quella proteina viene prodotta. Le linee cellulari considerate sono di 9 tipi di cancro: mammella, sistema nervoso centrale (CNS), colon, leucemia, melanoma, polmone non a piccole cellule, ovaio, prostata e rene. I risultati indicano che sette dei tipi di cancro esaminati mostrano un'ampia gamma di espressione di mRNA per GHR. Il melanoma aveva un'espressione del GHR sorprendentemente molto alta. Linee cellulari di melanoma metastatico umano sono state successivamente trattate con GH ed è stato visto che questo ha stimolato la crescita cellulare. L'attività del GH è quindi biologicamente rilevante e potrebbe promuovere la sopravvivenza delle cellule tumorali e l'invasione dei tessuti e le metastasi.

Diversi tipi di cancro hanno mostrato alti livelli di espressione di mRNA di PRLR (recettore della prolattina) tra cui tumore al seno, polmone (non a piccole cellule), sistema nervoso centrale (CNS), melanoma e tumore ovarico. L'mRNA di PRLR era più alto nelle linee cellulari di cancro al seno, e questo è in accordo con un ampio corpo di letteratura che mostra un'elevata espressione e attività di PRLR nel tessuto di carcinoma mammario.

Il risultato più sorprendente di questo studio è l'espressione di GHR particolarmente elevata nelle linee cellulari di melanoma. Quindi gli autori hanno analizzato biopsie di questo tumore. Hanno così evidenziato l'espressione dell'mRNA di GHR nella maggior parte dei campioni esaminati. Inoltre è stata trovata una maggiore espressione di GHR in biopsie di tumore al IV stadio rispetto ai campioni di biopsie di tumori al III stadio.

Concludono affermando che sono quindi fondamentali ulteriori ricerche per esplorare il potenziale per il trattamento del melanoma metastatico con farmaci che abbassano i livelli di GH (analoghi della somatostatina) o inibiscono l'azione del GH (pegvisomant).

Riassunto/Abstract

Sempre più prove implicano il recettore dell'ormone della crescita (GHR) nella carcinogenesi. Sebbene molteplici studi dimostrino l'espressione dell'ormone della crescita (GH) e dell'mRNA del GHR nel tessuto canceroso umano, manca la quantificazione e sono stati studiati solo pochi tipi di cancro. Il gruppo NCI60 del Istituto Nazionale del Cancro comprende 60 linee di cellule tumorali da nove tipi di cancro umano: mammella, CNS, colon, leucemia, melanoma, polmone non a piccole cellule, ovaio, prostata e rene. Abbiamo utilizzato questa banca di cellule per quantificare l'espressione di mRNA per GHR, GH, del recettore della prolattina (PRLR) e mRNA della prolattina (PRL) con RT qPCR in tempo reale. Sia GHR che PRLR mostrano un'ampia gamma di espressione nella maggior parte dei tipi di cancro. Sorprendentemente, l'espressione di GHR è quasi 50 volte maggiore nel melanoma rispetto al gruppo di cellule nel suo insieme. L'analisi delle biopsie di melanoma metastatico umano ha confermato l'espressione del gene GHR nel tessuto del melanoma. In queste biopsie umane, il livello di mRNA di GHR è elevato nei campioni di tumore al IV stadio avanzato, rispetto allo stadio III. A causa della nuova scoperta di GHR elevato nel melanoma, abbiamo esaminato l'effetto del trattamento con GH su tre linee di melanoma NCI60 (MDA-MB-435, UACC-62 e SK-MEL-5). Il GH ha aumentato la proliferazione in due delle tre linee cellulari testate. Ulteriori analisi hanno rivelato l'attivazione indotta da GH di STAT5 e mTOR in modo dipendente dalla linea cellulare. In conclusione, abbiamo identificato linee cellulari e tipi di cancro che sono ideali per studiare il ruolo di GH e PRL nel cancro, ormoni che sono stati in gran parte trascurati. Inoltre, abbiamo scoperto che i tumori del melanoma metastatico umano esprimono GHR e le linee cellulari possiedono GHR attivi che possono modulare molteplici percorsi di segnalazione e alterare la proliferazione cellulare. Sulla base di questi dati, il GH potrebbe essere un nuovo bersaglio terapeutico nel melanoma.

Introduzione

L'ormone della crescita (GH) è secreto dai somatotrofi dell'ipofisi anteriore. Il GH può anche essere espresso in altri tipi di cellule, come linfociti e neuroni, dove potrebbe agire in modo autocrino e / o paracrino [1]. Oltre ai suoi effetti attraverso il suo recettore di membrana GHR, il GH umano può anche avviare la segnalazione tramite il recettore della prolattina (PRLR) [2]. Il GH è in grado di modulare molte vie di segnalazione intracellulari implicate nella carcinogenesi, che svolgono un ruolo nell'azione mitogenica, anti-apoptotica e metabolica del GH [3,4]; quindi, le azioni dirette del GH potrebbero essere coinvolte nei processi chiave della carcinogenesi [4,5]. Oltre agli effetti diretti del GH, molte delle sue azioni biologiche sono mediate dal fattore di crescita insulino-simile (IGF) -1, un ormone noto per avere un ruolo nel cancro [4].

Diverse evidenze da studi sull'uomo e sugli animali supportano un ruolo del GH nella cancerogenesi. I pazienti con acromegalia, una condizione di eccesso di GH, hanno una maggiore incidenza di polipi del colon [6] e sembrano avere un aumentato rischio di sviluppare il cancro del colon e possibilmente altre neoplasie, compreso il cancro della tiroide [7,8]. All'altro estremo fisiologico dell'azione del GH, i pazienti con sindrome di Laron con GHR inattivo raramente sviluppano tumori e non sperimentano mortalità per cancro [9]. Questi dati provenienti da studi sull'uomo sono supportati da numerosi studi sugli animali, che mostrano una diminuzione dell'incidenza del cancro e del carico tumorale in diverse linee di roditori con ridotta azione del GH [10-13]. Collettivamente, questi dati suggeriscono fortemente un ruolo del GH nel cancro.

Sebbene diversi studi abbiano dimostrato sia l'espressione di mRNA (RNA messaggero che deriva dalla trascrizione del DNA nel processo della sintesi delle proteine) sia del GH e di GHR in tessuti del cancro al seno, alla prostata e al colon-retto [14-19], gli studi sono limitati dall'uso di tecniche

che non permettono di quantificare la presenza di queste molecole. La mancanza di quantificazione e il numero limitato di tipi di cancro studiati fino ad oggi ha lasciato molte domande senza risposta sul ruolo di queste proteine nello sviluppo o nella progressione del cancro. Nel presente studio, l'espressione di mRNA per GHR, PRLR, GH e PRL è stata valutata quantitativamente con RT qPCR in tempo reale nella banca NCI60 del National Cancer Institute degli Stati Uniti, che contiene 60 linee cellulari umane che rappresentano nove tipi di cancro tra cui seno, sistema nervoso centrale (CNS) e colon, leucemia, melanoma, polmone, ovarico, prostata e renale [20]. Sulla base dei risultati dell'espressione genica di queste linee cellulari, abbiamo anche esaminato l'espressione di GHR nelle biopsie tumorali del melanoma umano e determinato l'effetto del trattamento con GH sulla proliferazione cellulare e sull'attivazione della via di segnalazione in diverse linee cellulari di melanoma. I nuovi dati qui presentati suggeriscono che ulteriori studi sono di vitale importanza per determinare il ruolo del GH nel melanoma metastatico.

Discussione

Abbiamo utilizzato la banca di linee cellulari tumorali NCI60 per caratterizzare nove tipi di cancro umano per la potenziale capacità di rispondere al GH attraverso la segnalazione GHR e PRLR. Sette dei tipi di cancro esaminati mostrano un'ampia gamma di espressione di GHR. Il colon aveva un'espressione di GHR molto bassa mentre il melanoma aveva sorprendentemente la più alta. Poiché il melanoma spiccava chiaramente con un'elevata espressione di GHR, questo tipo di cancro è stato esaminato ulteriormente, trattando queste linee cellulari con GH.

Il trattamento di linee cellulari di melanoma metastatico umano con GH ha attivato vie di segnale specifiche che hanno portato alla stimolazione della crescita cellulare, in modo diverso a seconda dalla linea cellulare. L'aumento dell'mRNA di GHR nei tumori del melanoma metastatico al IV stadio è una scoperta innovativa con potenziale rilevanza clinica.

Diversi tipi di cancro hanno mostrato alti livelli di espressione di mRNA di PRLR (recettore della prolattina) tra cui polmone, CNS (sistema nervoso centrale), melanoma e ovarico. Il recettore della prolattina è stato precedentemente osservato in diverse linee cellulari di cancro ovarico [23], mentre non siamo riusciti a trovare altri studi che indicano l'espressione di mRNA di PRLR in linee cellulari di cancro del polmone, melanoma o del sistema nervoso centrale, come invece da noi dimostrato. L'mRNA di PRLR era più alto nelle linee cellulari di cancro al seno, che è in accordo con un ampio corpo di letteratura che mostra un'elevata espressione e attività di PRLR nel tessuto di carcinoma mammario [24]. I nostri nuovi risultati di alti livelli di mRNA di PRLR in molti altri tipi di cancro suggeriscono che la ricerca in questo settore dovrebbe espandersi per includere i tumori di altri tessuti.

Il risultato più sorprendente di questo studio è l'espressione di GHR particolarmente elevata nelle linee cellulari di melanoma. Per analizzare oltre i nostri risultati ottenuti in vitro su linee cellulari, abbiamo esaminato biopsie di tumori del melanoma metastatico umano per l'espressione di GHR. I nostri risultati hanno evidenziato l'espressione dell'mRNA di GHR nella maggior parte delle biopsie di melanoma metastatico umano esaminate.

Il potenziale per il GH di svolgere un ruolo nelle metastasi e nell'invasione ci ha portato ad analizzare l'espressione del GHR in base allo stadio del cancro. Abbiamo trovato una maggiore espressione di GHR in campioni di stadio IV rispetto a campioni di stadio III, il che suggerisce che terapie che sopprimono o inibiscono GHR in pazienti i cui tumori mostrano livelli elevati di mRNA di GHR possano essere usate per i pazienti con questo tumore.

Il trattamento con GH delle linee cellulari di melanoma ha alterato la crescita e / o la segnalazione cellulare, dimostrando che l'attività del GH è biologicamente rilevante. Il GH ha un ruolo nella segnalazione anti-apoptotica nelle cellule di melanoma [31], e potrebbe promuovere la sopravvivenza delle cellule tumorali. Il GH potrebbe anche promuovere l'invasione e la metastasi.

Curiosamente, due recenti studi supportano l'ipotesi che GHR potrebbe svolgere un ruolo causale nel melanoma. Nel primo, a un ragazzo di 26 anni è stato diagnosticato un melanoma maligno in seguito a una terapia ormonale sostitutiva che includeva GH [36]. Nella seconda, marito e moglie sono stati entrambi diagnosticati con melanoma dopo tre mesi di iniezioni giornaliere di GH assunte come parte di un "regime anti-invecchiamento" [37].

In sintesi, abbiamo esaminato GH e PRL in 60 linee cellulari di nove tipi di cancro umano. La maggior parte dei tipi di cancro ha mostrato un'ampia gamma di espressione di mRNA di GHR e PRLR, suggerendo che diversi tipi di cancro possono avere sottotipi specifici che potrebbero essere potenzialmente sensibili all'inibizione della segnalazione di GHR e / o PRLR. La nuova scoperta di un'elevata espressione di mRNA di GHR nel melanoma ci ha portato a esaminare l'effetto del trattamento con GH sulle vie di segnalazione e sulla proliferazione cellulare. Questi dati mostrano che le cellule di melanoma metastatico possiedono recettori GH attivi che possono modulare molteplici vie di segnalazione per stimolare la crescita cellulare. Sono necessarie ulteriori ricerche per esplorare il potenziale trattamento del melanoma metastatico con farmaci che abbassano i livelli di GH (analoghi della somatostatina) o inibiscono l'azione del GH (pegvisomant). A tal fine, sono attualmente in corso studi per caratterizzare ulteriormente le linee cellulari di melanoma per la loro risposta agli antagonisti GH e GHR.