

Titolo: Il GH e la prolattina umana funzionano come promotori autocrini / paracrini della progressione del carcinoma epatocellulare

Codice: GH006

Autore Kong et al

Data: 2016

Rivista: Oncotarget 7(20): 29465-79

Argomento: ormone della crescita e prolattina

Accesso libero: si

DOI: [10.18632/oncotarget.8781](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8781)

URL: <https://www.oncotarget.com/article/8781/text/>

Parole chiave: ormone della crescita, prolattina, carcinoma epatocellulare, oncogenicità, sopravvivenza

Tumore: carcinoma del fegato

Traduzione: tradotti solo le sezioni "introduzione" e "discussione". La sezione "discussione" è stata semplificata soprattutto nella parte delle vie biochimiche per la trasduzione del segnale.

Punti di interesse: In questo studio è stata valutata l'espressione di mRNA (mRNA messaggero è prodotto nella sintesi delle proteine a partire dal DNA) di GH (ormone della crescita) e prolattina (PRL) in campioni istologici di fegato sano e di fegato con carcinoma epatocellulare (HCC). (NB la h di fronte a GH e PRL sta per "human", cioè di origine umana). Entrambe le proteine (GH e PRL) erano maggiormente espresse nei campioni di fegato patologico rispetto ai campioni di fegato non patologico. La quantità di GH espressa era in funzione della stadiazione e gravità del tumore, mentre per la prolattina, questa correlazione non è stata trovata.

GH e PRL hanno aumentato IGF1 in vitro e nel siero, quindi la produzione di IGF1 o IGF2 nell'HCC stimolata da hGH e hPRL potrebbe potenzialmente mediare alcuni degli effetti oncogenici di hGH e hPRL. A sostegno di questo, l'inibizione del recettore per IGF1 esercita effetti antineoplastici nelle linee cellulari di HCC umano.

Ulteriori analisi in vitro e in vivo hanno approfondito la conoscenza delle vie di segnalazione che si attivano quando GH e PRL si legano ai loro recettori e che comportano l'attivazione di tutta una serie di processi biochimici che come ultimo risultato determinano un aumento della proliferazione e della sopravvivenza cellulare, e quindi la progressione tumorale. Questi risultati sono concordi con risultati simili trovati su altri tipi di tumore. Gli autori hanno infine dimostrato che il blocco di entrambi i recettori per GH e PRL attraverso l'uso di antagonisti specifici diminuisce l'oncogenicità delle linee cellulari di HCC umano, come anche visto per il carcinoma mammario ed endometriale.

Riassunto/Abstract

I tassi di mortalità del carcinoma epatocellulare (HCC) sono estremamente elevati a causa della scarsità di opzioni terapeutiche. I modelli animali e le prove cliniche indicano un potenziale ruolo di hGH e hPRL nell'HCC. Tuttavia, la rilevanza prognostica e il ruolo

funzionale dell'espressione tumorale di questi ormoni nell'HCC umano non sono definiti. Qui, abbiamo analizzato l'espressione di mRNA e proteine di hGH e hPRL in campioni istopatologici di fegato non neoplastico e HCC mediante tecniche di ibridazione in situ, PCR e immunoistochimica. È stato osservato un aumento dell'espressione di mRNA e proteine di entrambi gli ormoni nell'HCC rispetto ai tessuti epatici non neoplastici. L'espressione di hGH era significativamente associata alla dimensione e al grado del tumore. Non è stata osservata alcuna associazione significativa tra l'espressione di hPRL e le caratteristiche istopatologiche. L'amplificazione dei geni hGH e hPRL nell'HCC è stata osservata rispetto al tessuto non neoplastico. L'espressione di hGH e hPRL è stata associata a una peggiore sopravvivenza libera da recidive e globale nei pazienti con HCC. Saggi funzionali in vitro e in vivo eseguiti con linee cellulari HCC hanno dimostrato che l'espressione autocrina di hGH o hPRL nelle cellule HCC ha aumentato l'attivazione di STAT3, l'oncogenicità e la crescita tumorale mentre l'antagonismo funzionale con hGH-G120R ha ridotto significativamente questi parametri. Pertanto, l'espressione tumorale di hGH / hPRL è associata a un esito di sopravvivenza peggiore per i pazienti con HCC e hGH / hPRL funzionano come promotori autocrini / paracrini della progressione dell'HCC.

Introduzione

Oltre alle loro azioni endocrine classiche, è stato riportato che l'ormone della crescita umano (hGH) e la prolattina umana (hPRL) funzionano come fattori di crescita autocrini e / o paracrini in tessuti come la ghiandola mammaria, l'endometrio, la prostata e il sistema nervoso centrale, inclusa la retina (1). Precedenti studi hanno anche dimostrato che l'espressione autocrina di hGH e hPRL promuove l'oncogenicità e la progressione dei carcinomi derivati da una gamma di tessuti (2-6) e l'hGH autocrino può servire come oncogene trasformante almeno per le cellule epiteliali mammarie (7). Inoltre, indipendentemente dai livelli sierici di hGH, hPRL o IGF1, l'espressione di hGH o hPRL nel carcinoma mammario o endometriale è associata a caratteristiche istopatologiche sfavorevoli con un esito di sopravvivenza significativamente peggiore (8). Pertanto, sia hGH che hPRL esercitano funzioni specifiche per i tessuti e la malattia in modo autocrino / paracrino. Sia il recettore GH che il recettore PRL sono stati identificati e caratterizzati per la prima volta nel fegato (9,10). In effetti, il fegato è stato considerato un organo bersaglio predominante sia per GH che per PRL (11). Nell'uomo, il hGH attiva sia il recettore hGH che il recettore hPRL (12). La maggior parte dell'IGF1 sierico GH dipendente è di derivazione epatica (13). La somministrazione di hGH promuove la crescita di linee cellulari di carcinoma epatocellulare e gastrico umano positive a hGHR (recettore per il GH) (18, 19). Come il GH, La prolattina (PRL) è stata indicata funzionare come un promotore del tumore per cellule epatiche di ratto (20). Recentemente, diverse indagini hanno identificato che i livelli sierici di PRL erano significativamente elevati nei pazienti con HCC e la PRL era uno dei potenziali marcatori tumorali per HCC, suggerendo che hPRL può essere utile come biomarcatore per la diagnosi precoce di HCC e può svolgere un ruolo nella progressione di HCC (21-23).

Sebbene sia stata osservata una maggiore espressione cellulare del recettore per il GH e per la prolattina nel HCC (24) e siano stati anche osservati livelli sierici aumentati di hGH e hPRL (25, 26), la potenziale espressione tumorale di hGH e hPRL, e il loro significato in termine clinico-patologico e in termine di prognosi rimane sconosciuto. In questo studio mettiamo in evidenza l'espressione di hGH e hPRL in HCC, e forniamo analisi funzionali dettagliate in vitro e in vivo che supportano un ruolo autocrino e / o paracrino sia per hGH che per hPRL nella progressione di HCC.

Discussione

Questo studio ha dimostrato una significativa associazione tra espressione tumorale di hGH e caratteristiche clinico-patologiche dell'HCC. Sebbene non abbiamo osservato alcuna associazione significativa dell'espressione di hPRL tumorale con qualsiasi caratteristica clinico-patologica di HCC, sia l'espressione di hGH che di hPRL erano individualmente associate a una scarsa

sopravvivenza dei pazienti con HCC in generale e specificamente nei pazienti con HCC di sesso maschile. Similmente a quello osservato nel carcinoma mammario e dell'endometrio (8), l'espressione combinata di hGH e hPRL prediceva un esito di sopravvivenza peggiore di quello osservato con entrambi gli ormoni individualmente. Il fatto che l'espressione tumorale di hGH e hPRL determina una scarsa sopravvivenza nell'HCC è coerente con analisi che hanno evidenziato che l'espressione autocrina di hGH o hPRL promuoveva l'oncogenicità delle cellule HCC. Effetti simili sono stati dimostrati in cellule di carcinoma mammario (7) ed endometriale (4) e per hPRL in cellule di carcinoma mammario (34), endometriale e ovarico (35).

IGF1 e IGF2 sono espressi nelle cellule HCC primarie umane e sono coinvolti nello sviluppo e nella progressione dell'HCC (36). È stato proposto che molti degli effetti dell'hGH sulla crescita somatica siano mediati attraverso la promozione della sintesi e della secrezione epatica di IGF1 (37). Inoltre, è stato riportato che l'espressione di IGF2 nel fegato è regolata dal GH (38). Nei nostri modelli, l'espressione forzata di hGH o hPRL ha aumentato l'mRNA di IGF1 nelle cellule in vitro e ha aumentato l'hIGF1 nel siero. È stato riportato che l'espressione tumorale dell'mRNA di IGF1 nell'HCC è aumentata in modo significativo rispetto al tessuto non tumorale adiacente (41). Al contrario, l'espressione di IGF2 è normalmente soppressa nei tessuti adulti e riattivata in una serie di diversi disturbi neoplastici, incluso l'HCC (42). La stimolazione di hGH e hPRL di IGF1 o IGF2 nell'HCC potrebbe quindi potenzialmente mediare alcuni degli effetti oncogenici di hGH e hPRL. A sostegno di questa nozione, l'inibizione dell'IGF1R (recettore per IGF1) esercita effetti antineoplastici nelle linee cellulari di HCC umano. L'hGH e l'hPRL prodotti in modo autocrino potrebbero presumibilmente anche esercitare sull'HCC effetti oncogenici indipendenti dall'IGF1 e dall'IGF2, come è stato precedentemente riportato per le cellule di carcinoma mammario (45). In questo studio abbiamo dimostrato anche che gli effetti oncogenici di hGH e hPRL autocrini nelle cellule HCC erano mediati da via di trasduzione del segnale simili a quelle del carcinoma endometriale (46) la cui attivazione non si osserva nel fegato normale né nel tessuto non tumorale adiacente (32). L'attivazione di questi processi determina l'aumento della proliferazione e della sopravvivenza cellulare come anche evidenziato in altri tumori.

Attraverso l'uso di modelli sperimentali stanno emergendo molte evidenze che l'antagonismo funzionale di hGH o hPRL è indicato per inibire la progressione di tumori come il meningioma, il carcinoma della mammella, del colon-retto, dell'endometrio e della prostata (4, 52-57). Precedenti studi hanno dimostrato che il B2036, un antagonista dell'hGH, diminuisce l'oncogenicità delle cellule di carcinoma endometriale (4) e diminuisce la proliferazione delle cellule di carcinoma mammario umano in vitro (58). Inoltre il Pegvisomant, con l'approvazione della FDA per il trattamento dell'acromegalia, ha prodotto nel carcinoma mammario una ridotta proliferazione cellulare e aumento dell'apoptosi (54). Allo stesso modo, hPRL-G129R, un antagonista specifico di hPRLR inibisce la proliferazione mediante induzione dell'apoptosi in linee cellulari di cancro al seno (34) e previene le prime fasi della tumorigenesi prostatica (57).

Nel nostro studio abbiamo quindi utilizzato il mutante hGH-G120R per dimostrare che l'inibizione combinata di hGH autocrino e hPRL diminuiva l'oncogenicità delle linee cellulari di HCC umano. Questo antagonista inibisce il legame di hGH ai recettori di GH e PRL e anche il legame di PRL al suo recettore (29). Come precedentemente proposto per il carcinoma mammario ed endometriale, l'uso di un singolo antagonista duale di hGH e hPRL può essere un approccio preferito per inibire le azioni oncogeniche di questi ormoni nell'HCC rispetto all'uso di antagonisti specifici individualmente.