

Titolo: Il ruolo dei polimorfismi della prolattina e del recettore della prolattina nella suscettibilità e nell'esito del cancro al seno - The role of Prolactin/Prolactin Receptor polymorphisms and expression in breast cancer susceptibility and outcome

Codice: PRL004

Autore: Sa-nguanraksa et al.

Data: 2020

Rivista: Translational Cancer Research 9(10):6344-6353

Argomento: prolattina

Accesso libero: si

DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/tcr-20-1120>

URL: <https://tcr.amegroups.com/article/view/45213/html>

Parole chiave: cancro al seno, immunoistochimica, polimorfismi, prolattina, recettore della prolattina

Tumore: cancro al seno

Traduzione: Tradotte in modo fedele le sezioni "Riassunto", "Introduzione", "Discussione" e "Conclusioni"

Punti di interesse: In questo studio, due polimorfismi della prolattina e due polimorfismi del recettore della prolattina (PRLR) sono stati genotipizzati mediante PCR in tempo reale e l'espressione di PRLR è stata valutata mediante immunoistochimica (IHC) in tessuti del cancro al seno di 227 pazienti reclutate in Thailandia dal 2010 al 2014. Un polimorfismo è una variante dello stesso gene che presenta alcune differenze rispetto alla sequenza del gene più comune. Nello specifico, in questo studio sono state esaminate le relazioni tra i polimorfismi PRL/PRLR e la suscettibilità/aggressività del cancro al seno e i livelli di espressione di PRLR. I principali risultati sono:

- 1) Non è stata trovata alcuna correlazione tra i genotipi PRL e PRLR selezionati con suscettibilità al cancro al seno.
- 2) Il recettore della prolattina (PRLR) era spesso co-espresso con il recettore per gli estrogeni (ER) e il recettore per il progesterone (PR). Questa scoperta può indicare la possibilità di comunicazioni tra prolattina e recettori degli ormoni steroidei sessuali. Le espressioni di PRLR e ER/PR erano correlate linearmente
- 3) La colorazione immunoistochimica per il PRLR ha mostrato che, nel tessuto mammario normale, il PRLR è stata colorato ai bordi luminali delle cellule epiteliali che rivestono i dotti e gli acini. Nelle cellule maligne, la colorazione della PRLR è stata osservata nel citoplasma e le espressioni erano eterogenee.
- 4) Un'elevata espressione di PRLR è stata associata a fattori prognostici sfavorevoli, inclusa la presenza di metastasi linfonodali ascellari e invasione linfovaskolare.

Altri studi hanno rilevato come il trattamento con estrogeni e progestinici determina un aumento dell'espressione di PRLR nelle cellule del cancro al seno e la prolattina ha potenziato la trascrizione di recettori degli estrogeni attraverso il trasduttore di segnale JAK2 e l'attivatore della via di trascrizione STAT5.

Riassunto

Background: La prolattina (PRL) è un ormone polipeptidico secreto dall'ipofisi anteriore per stimolare la crescita e la differenziazione della normale ghiandola mammaria. Insieme al suo recettore, è stato dimostrato che il recettore della prolattina (PRLR), svolge un ruolo nel cancro al seno. Questo studio mirava a esaminare i ruoli dei polimorfismi PRL e PRLR e dell'espressione nel rischio di cancro al seno e nell'aggressività nei pazienti thailandesi.

Metodi: I polimorfismi PRL (rs3756824 C/G e rs2244502 T/A) e PRLR (rs37364 G/T e rs249537 A/G) sono stati genotipizzati mediante PCR in tempo reale e l'espressione di PRLR è stata valutata mediante immunoistochimica (IHC) nei tessuti del cancro al seno. Sono state determinate le correlazioni tra i polimorfismi PRL e PRLR e la suscettibilità/aggressività del cancro al seno, nonché le associazioni tra espressione PRLR e parametri clinicopatologici.

Risultati: Duecentoventisette pazienti con cancro al seno e 119 controlli sono stati reclutati presso la Divisione di Chirurgia della testa, del collo e del seno, Dipartimento di Chirurgia, Facoltà di Medicina, Ospedale Siriraj, Thailandia dal 2010 al 2014. I polimorfismi di PRL e PRLR non erano correlati con la suscettibilità al cancro al seno e non vi era alcuna associazione tra i polimorfismi di PRLR e l'espressione di PRLR. Il PRLR è stato spesso sovraespresso nel carcinoma mammario con recettori ormonali positivi. L'elevata espressione di PRLR era significativamente correlata alla presenza di metastasi linfonodali ascellari e invasione linfovaskolare e mostrava una tendenza verso un esito peggiore.

Conclusioni: c'era una correlazione tra l'elevata espressione di PRLR e le caratteristiche aggressive del cancro al seno. L'espressione di PRLR potrebbe essere utilizzata come fattore prognostico per l'identificazione del carcinoma mammario luminale con esito peggiore.

Introduzione

Il cancro al seno è il tumore più comune tra le donne in tutto il mondo (1) e la sua incidenza è aumentata in Thailandia negli ultimi dieci anni (2). La diversità e l'eterogeneità della malattia determinano aggressività ed esiti del trattamento diversi. Nonostante i progressi nei trattamenti multimodali, un certo numero di pazienti ha ancora una recidiva della malattia che porta alla mortalità (3).

La prolattina (PRL) è un ormone polipeptidico composto da 199 aminoacidi (4). Assomiglia all'ormone della crescita ed è generato dalle cellule lattotropiche dell'ipofisi anteriore. Il gene per la PRL si trova sul cromosoma 6 ed è composta da 5 esoni e 4 introni. La PRL ha un effetto diretto sul tessuto mammario mediante l'attivazione della proliferazione e differenziazione dell'epitelio mammario e la stimolazione della lattazione (4). Le prove hanno suggerito che il ruolo della PRL nel cancro al seno, come gli alti livelli di PRL sierica, erano correlati al rischio di cancro al seno nelle donne in post-menopausa (5). Inoltre, la PRL è coinvolta nel cancro al seno poiché promuove la proliferazione, la sopravvivenza, la migrazione e l'angiogenesi nelle cellule del cancro al seno (6). Gli effetti della PRL sono mediati dal recettore PRL (PRLR), il membro della superfamiglia dei recettori delle citochine di classe I (4), che trasduce il segnale dalla membrana cellulare al nucleo

della cellula (7). Il gene per il PRLR si trova sul cromosoma 5 e consiste di 10 esoni e 9 introni (4). Diversi polimorfismi genetici in PRL/PRLR sono stati studiati in varie popolazioni etniche per la suscettibilità e l'aggressività del cancro al seno (8-10). Ad esempio, i polimorfismi PRL rs3756824 e rs2244502 sono stati associati a diversi livelli di PRL plasmatici in una coorte multi-etnica (8). Inoltre, PRL rs3756824 è stato correlato con metastasi del cancro al seno nella popolazione taiwanese (9). PRLR rs37364 e rs249537 sono stati correlati con il rischio di cancro al seno nelle donne polacche (11). Tuttavia, alcuni studi non hanno riportato alcuna associazione tra polimorfismi genetici con rischio di cancro al seno e aggressività (8,10). Precedenti studi hanno suggerito che la via PRL/PRLR potrebbe coinvolgere la biologia del cancro al seno. (5,6), tuttavia, la valutazione dell'espressione di PRLR nei tessuti del cancro al seno ha mostrato l'associazione tra espressione negativa o bassa con tumore scarsamente differenziato, più grande e linfonodo positivo (12,13). Mentre alcuni studi hanno riportato mutazioni nella PRLR in un piccolo numero di pazienti (14) o nei pazienti con fibroadenoma multiplo (15). Pertanto, il ruolo dei polimorfismi PRL/PRLR e dell'espressione nell'aggressività e nell'esito nel cancro al seno è rimasto relativamente sconosciuto. I polimorfismi PRL (rs2244502 e rs3756824) e PRLR (rs249537 e rs37364) sono stati i polimorfismi di studio più frequenti che hanno mostrato risultati contraddittori tra le diverse etnie. In questo studio, abbiamo mirato a trovare l'associazione tra i polimorfismi candidati selezionati di PRL (rs2244502 e rs3756824) e PRLR (rs249537 e rs37364) con i livelli di espressione di PRLR nei tessuti del cancro al seno e il loro ruolo nella suscettibilità e aggressività del cancro al seno in pazienti con cancro al seno thailandesi. Abbiamo ipotizzato che i polimorfismi di PRL e PRLR e i livelli di espressione di PRLR potrebbero essere utilizzati come marker prognostici aggiuntivi per il cancro al seno.

Discussione

Nel presente studio sono state esaminate le relazioni tra i polimorfismi PRL/PRLR e la suscettibilità/aggressività del cancro al seno e i livelli di espressione di PRLR. Non c'era alcuna correlazione tra i genotipi PRL e PRLR selezionati con suscettibilità al cancro al seno. PRLR era spesso co-espresso con il recettore per gli estrogeni (ER) e il recettore per il progesterone (PR). Un'elevata espressione di PRLR è stata associata a fattori prognostici sfavorevoli, inclusa la presenza di metastasi linfonodali ascellari e invasione linfovaskolare. I polimorfismi selezionati di PRL e PRLR in questo studio non hanno mostrato alcuna associazione con la suscettibilità al cancro al seno nelle popolazioni etniche thailandesi. Tre di questi polimorfismi si trovano nell'introne (PRL rs2244502, PRLR rs249537 e PRLR rs37364) che potrebbero non avere un effetto diretto sul livello di espressione o sulla funzione proteica mentre PRL rs3756824 situato nella regione 5' non tradotta potrebbe influenzare la traduzione della proteina. Il genotipo PRLR rs37364 AC e PRLR rs249537 era associato ad un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne polacche rispetto al genotipo AA (11). Tuttavia, questa correlazione non è stata trovata in una coorte multi-etnica simile al nostro studio nel gruppo etnico thailandese (8). Il nostro studio attuale ha rivelato che i pazienti con PRLR rs249537 AA avevano la peggiore sopravvivenza globale e c'erano solo 7 pazienti con genotipo AA. Pertanto, questo risultato dovrebbe essere confermato con un numero maggiore di casi con un periodo di follow-up più lungo per includere un numero maggiore di pazienti con genotipo AA e polimorfismi genetici nell'introne potrebbero essere in disequilibrio di collegamento con altri polimorfismi funzionali. L'analisi dei polimorfismi mediante sequenziamento diretto utilizzando la piattaforma di sequenziamento di nuova generazione seguita dall'analisi dell'aplotipo potrebbe essere utile nell'esplorazione dei polimorfismi funzionali che influenzano la suscettibilità e l'aggressività del cancro al seno. La colorazione immunoistochimica della PRLR ha mostrato che il pattern di colorazione era concordante con il rapporto precedente (16). Nel tessuto mammario normale, il PRLR è stata colorato ai bordi luminali delle cellule epiteliali che rivestono i dotti e gli acini mentre nelle cellule maligne, la colorazione della PRLR è stata osservata nel citoplasma e le espressioni erano eterogenee. Inoltre, PRLR è stato espresso insieme a recettore estrogenico (ER) e del progesterone

(PR) (16). Questa scoperta può essere spiegata da possibilità di comunicazioni tra PRL e recettori degli ormoni steroidei sessuali. Le espressioni di PRLR e ER/PR erano correlate linearmente. Inoltre, il trattamento con estrogeni e progestinici ha determinato un aumento dell'espressione di PRLR nelle cellule del cancro al seno (17). D'altra parte, PRL ha potenziato la trascrizione di ER attraverso il trasduttore di segnale JAK2 e l'attivatore della via di trascrizione STAT5 (18). Questo risultato può suggerire che in alcuni sottotipi di cancro al seno luminale con alta espressione di PRLR hanno una prognosi peggiore.

Una maggiore espressione di PRLR era significativamente correlata con la presenza di metastasi linfonodali ascellari e invasione linfovaskolare e diverse linee di evidenza indicano il ruolo della via PRL/PRLR nell'aggressività del cancro al seno. L'attivazione della via JAK-STAT, una via di segnalazione a valle dell'interazione PRL-PRLR, promuove la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule di cancro al seno (19,20). La segnalazione della PRL nelle cellule del cancro al seno ha sovraregolato il proto-oncogene tirosina-proteina chinasi (c-Src), un regolatore del rimodellamento dell'actina che determina la migrazione cellulare (21). Inoltre, la stimolazione della PRLR da parte della PRL ha indotto la co-localizzazione della PRLR e del recettore nucleare degli ormoni 1 (NHR1), un importante stimolatore della migrazione e dell'invasione delle cellule tumorali (22). Le cellule di cancro al seno trattate con PRL possono indurre la differenziazione degli osteoclasti e contribuire alla gravità delle metastasi ossee (23). Nel presente studio, abbiamo utilizzato l'anticorpo contro il dominio extracellulare di PRLR che rileva tutte le isoforme di PRLR. Al contrario, lo studio immunocitochimico che utilizzava anticorpi contro la forma lunga della PRLR ha mostrato una downregulation della PRLR nel carcinoma mammario invasivo e l'elevata espressione della PRLR della forma lunga era correlata con il tumore di basso grado e il nodo negativo (13). Inoltre, l'implicazione dell'attivazione autocrina/paracrina della PRL nel cancro al seno è ancora oggetto di dibattito (24-26). Il limite di questo studio è che non è stata effettuata alcuna valutazione dell'espressione di PRL nei tessuti del cancro al seno che supportano la segnalazione PRL/PRLR nel cancro al seno con sovraespressione di PRLR. Dovrebbero essere eseguiti ulteriori studi riguardanti diverse isoforme PRLR ed espressioni PRL.

Conclusioni

In conclusione, non vi era alcuna associazione tra i polimorfismi PRL/PRLR selezionati e il rischio/aggressività di cancro al seno nella popolazione etnica thailandese. Un'elevata espressione di PRLR è stata associata a caratteristiche aggressive nei tumori al seno invasivi. La valutazione della PRLR potrebbe essere un biomarcatore aggiuntivo per l'identificazione del carcinoma mammario luminale con esito peggiore e un potenziale bersaglio adatto per la terapia.