

Titolo: Crosstalk tra le vie di segnalazione dei recettori PRLR and EGFR/HER2 nel tumore al seno
- Crosstalk between PRLR and EGFR/HER2 Signaling Pathways in Breast Cancer

Codice: PRL008

Autore: Kavarthapu et al.

Data: 2021

Rivista: Cancers

Argomento: prolattina

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13184685>

URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/18/4685>

Parole chiave: tumore al seno; PRLR; EGFR; HER2; vie di segnalazione

Tumore: cancro al seno

Traduzione: L'articolo è stato tradotto in tutte le sue sezioni ma con notevoli semplificazioni, visto la complessità dell'argomento (via di segnalazione dei recettori della prolattina e del fattore di crescita epidermico, e loro interazione).

Punti di interesse: L'articolo, concentrandosi su i rapporti esistenti tra diversi ligandi (come prolattina, estrogeni e fattore di crescita epidermico), i rispettivi recettori e isoforme e le diverse vie di segnalazione che possono essere attivate, è molto complesso. Per l'importanza di questo articolo si rimanda al riassunto semplice presentato dagli autori, che con parole chiare sintetizza l'importanza di questa recensione, e che trovate qua sotto in neretto (prima parte del riassunto totale). In poche parole, i recettori comunicano, le vie di segnalazione possono avere interconnessioni tra di loro potenziandosi, i singoli ligandi (ormoni e fattori di crescita) possono attivare vari recettori e direttamente o indirettamente influenzare l'attività anche di recettori di altri ormoni e fattori di crescita. Attraverso questi dialoghi tra ligandi/recettori e vie di segnalazione si creano nuove vie di crescita cellulare/tumorale o si potenziano quelle già esistenti.

Riassunto

Riepilogo semplice

Le vie di segnalazione del recettore della prolattina (PRLR) e del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR/ERBB) hanno un ruolo cruciale nello sviluppo delle ghiandole mammarie e nella carcinogenesi del seno. In questa recensione, abbiamo fornito ampie prove a sostegno del ruolo significativo del dialogo delle vie di segnalazione di PRLR e EGFR/HER2 nel cancro al seno. Studi recenti del nostro laboratorio e altre scoperte riconoscono anche come questi due recettori lavorano insieme per indurre l'iperattivazione delle loro chinasi di segnalazione a valle che si sovrappongono l'una con l'altra e, a loro volta, inducono ulteriormente geni bersaglio e altri fattori pro-oncogeni. La prolattina attraverso PRLR può attivare entrambe le vie di segnalazione a valle di EGFR e HER2 che a loro volta portano all'attivazione di altri fattori di crescita oncogeni che promuovono la crescita, la sopravvivenza e la proliferazione delle cellule del cancro al seno. Il dialogo tra segnalazione di PRLR e di EGFR/HER2 è un percorso aggiuntivo che amplifica le azioni dei loro ligandi e

promuove ulteriormente la crescita del tumore. Questo può essere responsabile della resistenza endocrina nei pazienti con cancro al seno con conseguente recidiva del tumore.

Riassunto

Le vie di segnalazione del recettore della prolattina (PRLR) e del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR/ERBB) attivate dalla prolattina (PRL) e dal fattore di crescita epidermico (EGF), hanno un ruolo importante nello sviluppo della ghiandola mammaria e nell'eziologia del cancro al seno, rispettivamente. I tumori al seno ER+ comprendono fino al 75% di tutti i tumori al seno e il 10% di questi sono HER2+. Elevati livelli di PRLR nei tumori della mammella, alti livelli circolanti di PRL e una maggiore espressione di ERBB1/2 in pazienti che diventano resistenti alla terapia endocrina hanno dimostrato di essere associati a un rischio più elevato di progressione del cancro. In questa recensione, esaminiamo il ruolo del dialogo tra le vie di segnalazione di PRLR e ERBB1/2 nell'attivazione senza ligando di ER α , ciclina-D1 e altri fattori oncogeni (MYC, FOS, JUN) nel cancro al seno. PRL/PRLR e EGF/EGFR inducono la fosforilazione di ER α attraverso l'attivazione delle vie di segnalazione MEK/MAPK e PI3K/AKT. La PRL nelle cellule del cancro al seno tramite PRLR/JAK2 può anche indurre la fosforilazione di ERBB2/HER2, che a sua volta attiva la via RAS/MEK/ERK a valle richiesta per la fosforilazione di ER α . EGFR, indipendente da PRL/PRLR, può attivare STAT5 indirettamente tramite c-SRC e guidare l'espressione di geni bersaglio coinvolti nella proliferazione e sopravvivenza cellulare. Il dialogo tra PRLR e HER2, dove PRL induce la segnalazione di HER2 può essere una via alternativa per l'attivazione di ER α per indurre la trascrizione di PRLR e altri geni bersaglio di ER. Riteniamo che la sovraespressione di EGFR/HER2 e PRLR nei tumori al seno potrebbe massimizzare le azioni dei loro ligandi e indurre ulteriormente la proliferazione cellulare promuovendo la malignità. Questo potrebbe anche spiegare la resistenza alla terapia endocrina con conseguente crescita del tumore

Introduzione

I recettori del fattore di crescita epidermico (EGFR/ERBB) e la segnalazione del recettore della prolattina (PRLR) hanno un ruolo importante nella morfogenesi e carcinogenesi della ghiandola mammaria. Entrambi questi recettori sono ben noti per indurre e promuovere il tumore al seno tramite l'attivazione delle loro vie di segnalazione a valle. Il cancro al seno è la seconda causa di morte correlata al cancro tra le donne in tutto il mondo [1]. La maggior parte (75%) dei pazienti con cancro al seno è positiva al recettore per gli estrogeni (ER). Sulla base dell'espressione/mancanza di espressione e della sovraespressione di alcuni recettori, il cancro al seno è classificato in cinque sottotipi che includono luminale A, luminale B, arricchito con HER2, triplo negativo/basale e normale [2] (Figura 1). I tipi di cancro al seno luminale A, B e HER2+ sono positivi per ER o recettore del progesterone. La sovraespressione di HER2 si nota solo nei sottotipi luminali B e arricchiti di HER2. I tumori mammari luminali A e B sono i sottotipi più prevalenti (comprende il 60-70% di tutti i tumori mammari) con un buon valore prognostico derivato dall'epitelio luminale dei dotti mammari e sono trattati con terapie anti-estrogene (terapia endocrina) che colpiscono l'attivazione del recettore degli estrogeni [2]. Il carcinoma mammario triplo negativo (TNBC) è il sottotipo più aggressivo, con scarsa prognosi, più spesso osservato nelle donne più giovani e altamente associato alle mutazioni BRAC1. Il sottotipo di carcinoma mammario HER2+ che costituisce il 15-20% dei carcinomi mammari invasivi presenta un'amplificazione/attivazione del gene HER2 che determina una sovraespressione del recettore HER2 sulla superficie delle cellule del carcinoma mammario [2,3]. L'amplificazione del gene HER2 o la sovraespressione del recettore HER2 nei tumori al seno funge da biomarcatore prognostico [4]. Le pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2+ ricevono trastuzumab, un anticorpo monoclonale, come prima linea di trattamento. Il legame di trastuzumab al dominio esterno del recettore HER2 impedisce l'omo- ed eterodimerizzazione di HER2 e porta all'interruzione delle vie di segnalazione a valle di HER2, bloccando la proliferazione delle cellule del cancro al seno [3,5,6,7]. Un altro recettore ormonale

sovraespresso nella maggior parte dei tumori al seno ER+ è il PRLR. Il ruolo della PRLR nell'eziologia e nella proliferazione del carcinoma mammario indotto dalla prolattina (PRL) è stato ben definito. Studi prospettici rivelano fino al 95% dei tumori al seno femminili e il 60% dei carcinomi mammari maschili esprime alti livelli di PRLR [8]. In ampi studi epidemiologici è stato ben documentato che livelli elevati di PRL circolante sono correlati con un aumento del rischio di cancro al seno e metastasi nelle donne in premenopausa e questo rischio è maggiore per il cancro al seno ER+ e per i tumori linfonodali positivi [9,10]. La PRL ha anche facilitato la previsione del rischio di carcinoma mammario invasivo nelle donne in postmenopausa [11]. Alcuni studi clinici hanno evidenziato che l'espressione di PRLR può essere utilizzata come marker prognostico favorevole per i tumori benigni della mammella [12,13] e di tipo aggressivo di carcinoma mammario luminale [14].

Contrariamente al ruolo ritenuto della PRLR nella progressione del cancro al seno, studi recenti hanno indicato che la PRL esercita effetti antitumorali nelle cellule di cancro al seno HER2 positive attraverso la regolazione della staminalità [15,16, 17]. In un altro studio, è stato dimostrato che i livelli circolanti di PRL e la via di segnalazione PRLR aiutano come sottoclassificatore e predittore della terapia pro-differenziazione nel TNBC [18].

La rilevanza della PRL autocrina nell'iniziazione del tumore e il suo ruolo nella progressione del cancro al seno sono stati ben studiati in modelli di topi transgenici [19,20,21,22]. La segnalazione della PRL nelle ghiandole mammarie influenza l'ambiente tumorale alterando l'attivazione della via delle proteine RAS e induce tumori aggressivi [22]. È interessante notare che la PRL endogena induce la reattività del recettore dell'estrogeno (ER) e migliora l'espressione/trascrizione del PRLR con conseguente proliferazione delle cellule del cancro al seno [23,24]. Inoltre, la PRL può anche indurre la segnalazione di ER. Al contrario, gli estrogeni possono alterare la segnalazione indotta dalla PRL regolando la trascrizione della PRL nelle cellule del cancro al seno e nelle cellule pituitarie di ratto [26,27]. L'estrogeno può anche aumentare l'attività Stat5 (fattore di trascrizione del DNA) attivata da PRL nelle cellule del cancro al seno [28,24]. PRLR è coinvolto nell'attivazione della segnalazione MAPK/ERK in diverse linee cellulari di cancro al seno, che mediano l'attività biologica indotta da PRL in queste cellule [29,30,31]. Oltre al carcinoma mammario, la segnalazione PRLR è anche implicata nello sviluppo dei tumori della prostata, del colon, dell'ovaio e dell'endometrio. Nel cancro alla prostata e al colon, la PRL induce la segnalazione Jak2-STAT mediata da PRLR [32,33]. Livelli di espressione più elevati di PRLR sono stati trovati nei tumori ovarici ed endometriali. La PRL può anche indurre la proliferazione nelle linee cellulari di cancro dell'endometrio e dell'ovaio [34]. In questa recensione mettiamo in evidenza il dialogo tra le cascate di segnalazione a valle attivate da PRLR e i recettori del fattore di crescita epidermico EGFR/HER2 nel cancro al seno e discutiamo come questi recettori lavorano insieme per influenzare il comportamento del cancro al seno e promuovere la progressione del cancro. Questa recensione sul dialogo tra PRLR e recettori EGFR/HER2 che attivano diverse cascate di segnalazione sovrapposte potrebbe spiegare il loro ruolo nella resistenza alle terapie endocrine che spesso portano a ricadute, tuttavia ulteriori studi sono necessari in campioni clinici e utilizzando modelli di xenotrapianto di topi. Inoltre, fornisce un razionale per l'uso di inibitori terapeutici combinati mirati ai recettori e/o alle vie di segnalazione associate nel trattamento del carcinoma mammario invasivo.

Percorso di segnalazione PRLR

La PRLR appartiene alla famiglia dei recettori lattogeni/citochine che mediano diverse azioni cellulari della PRL in diversi tessuti bersaglio. PRLR ha tre domini principali, un dominio extracellulare, transmembrana e intracellulare [35]. Quando PRL si lega a PRLR, provoca la dimerizzazione del recettore, con conseguente attivazione di diverse vie di segnalazione come la via JAK-STAT classica o di altre cascate di segnalazione tra cui PI3K/AKT e RAF/MEK/ERK [35]. La segnalazione PRLR può anche essere mediata attraverso la famiglia di chinasi SRC come c-SRC presenti nel citosol e chinasi di adesione focale (FAK) [36,37]. La segnalazione PRL/PRLR ha un ruolo importante nella proliferazione delle cellule epiteliali della ghiandola mammaria e nella produzione di latte. PRL attiva la via di segnalazione JAK2-STAT5 stimolando la trascrizione dei

geni delle proteine del latte e dei geni coinvolti nella proliferazione cellulare come la ciclina-D1 [36]. Studi del nostro laboratorio e di altri su cellule di carcinoma mammario (linee cellulari T47D e MCF-7) hanno dimostrato che diverse vie di segnalazione possono essere attivate in parallelo dopo il trattamento con PRL, il che porta a una profonda proliferazione e sopravvivenza cellulare [30,31, 37]. Diversi studi che utilizzano cellule di cancro al seno hanno dimostrato che PRL attiva il recettore per gli estrogeni alpha ($ER\alpha$) senza ligando. L'attivazione di $ER\alpha$ promuove l'inizio trascrizionale ligando-indipendente di geni bersaglio che sembra essere un fattore importante nelle azioni proliferative e trascrizionali della PRL nelle cellule di cancro al seno [31,38,39]. Inoltre, abbiamo scoperto che il recettore alpha degli estrogeni, dopo l'attivazione da parte di PRL/PRLR, forma un complesso con fattori di trascrizione che stimola la trascrizione/espressione di PRLR indipendentemente dall'estradiolo [26,31]. Oltre al ruolo della forma lunga predominante di PRLR nel carcinoma mammario, recentemente è stato dimostrato che la isoforma intermedia del PRLR è un proto-oncogene mammario in grado di stimolare la sopravvivenza e la proliferazione cellulare [40]. L'effetto oncogenico dell'isoforma PRLR intermedia raggiunge il suo pieno potenziale quando espresso in concerto con la forma lunga PRLR nelle linee cellulari MCF-10A. Gli eterodimeri delle isoforme PRLR lunghe e intermedie hanno mostrato una maggiore stabilità rispetto agli omodimeri della forma lunga PRLR.

Il fattore di trascrizione più importante nella segnalazione della PRLR è STAT che regola la crescita, la differenziazione e la sopravvivenza del tessuto mammario. Si è scoperto che le STAT sono attivate/sovraesprese in diversi tipi di cancro, incluso il cancro al seno [41]. STAT3 e STAT5 costitutivamente attivati hanno dimostrato di contribuire direttamente all'oncogenesi stimolando la proliferazione cellulare e prevenendo l'apoptosi in vari tumori. STAT5 potrebbe agire sia come soppressore del tumore che come oncogene nel cancro al seno in circostanze diverse [41]. La sovraregolazione del segnale STAT promuove la crescita e la sopravvivenza del tumore a causa dell'inibizione dell'apoptosi, dell'aumento della proliferazione cellulare, della migrazione e della sorveglianza immunitaria disregolata [42,43]. Nel carcinoma mammario ER-positivo, l'espressione di STAT5 ha migliorato la risposta alla terapia ormonale e ha aumentato la sopravvivenza globale dei pazienti [44,45].

La segnalazione PRL/PRLR può anche influenzare il microambiente del tumore al seno attraverso componenti della matrice extracellulare. La segnalazione PRLR migliora la motilità delle cellule del cancro al seno regolando il riarrangiamento del citoscheletro di actina che coinvolge la fosforilazione delle chinasi c-SRC, moesina e FAK da parte della PRL [46]. PRL/PRLR può promuovere sostanzialmente la migrazione e l'invasione delle cellule del cancro al seno attivando effettori a valle alternativi, portando a riarrangiamenti dell'adesione citoscheletrica e focale necessari per l'adesione e la migrazione cellulare [47]. Molti tumori al seno sono caratterizzati da STAT5 ridotto, alti livelli di espressione di PRLR e componenti del segnale MAPK e metalloproteinasi della matrice pro-invasive [48]. Spesso i tumori al seno sono altamente invasivi e resistenti al trattamento anti-estrogeno e alla chemioterapia. Riteniamo che il microambiente tumorale possa essere responsabile della direzione di una particolare via di segnalazione PRLR scelta. La rigidità delle matrici di collagene è stata identificata come un fattore chiave nelle scelte del percorso PRL-PRLR [49]. Nel carcinoma mammario invasivo, c'è uno spostamento della segnalazione PRLR dalle vie mediate da STAT5 alle vie FAK e MAPK in una matrice rigida di collagene e quindi favorendo la proliferazione [49,50].

Percorso di segnalazione ERBB

La famiglia ERBB dei recettori del fattore di crescita epidermico comprende quattro recettori tirosin-chinasi correlati, che includono EGFR/ERBB1/HER1, ERBB2/HER2, ERBB3/HER3 e ERBB4/HER4. Tutti i membri della famiglia ERBB condividono una struttura comune che comprende un dominio extracellulare ricco di cisteina, un dominio transmembrana e un dominio tirosin-chinasi intracellulare con diversi siti di fosforilazione [51]. I recettori ERBB sono attivati da diversi ligandi. Il legame con il ligando provoca la dimerizzazione del recettore, l'attivazione dei

domini chinasi, l'autofosforilazione e l'inizio di vie di segnalazione a valle che regolano la proliferazione cellulare, la sopravvivenza, la motilità, l'invasione, l'adesione e l'angiogenesi. HER2 non ha un ligando noto e la sua attivazione dipende dall'eterodimerizzazione con altri recettori ERBB attivati dal ligando o dall'omodimerizzazione quando sovraespressa nel cancro al seno [51,52]. HER3 non avendo dominio chinasi si basa su un altro membro della famiglia ERBB per l'azione mirata. Quindi, sia HER2 che HER3 si basano sull'eterodimerizzazione con altri recettori ERBB per avviare azioni cellulari specifiche. Oltre alla proliferazione cellulare, i recettori ERBB possono anche mediare varie altre attività cellulari, tra cui l'angiogenesi, l'adesione cellulare, la motilità cellulare e l'organogenesi [54,55].

PRLR e EGFR diafonia di segnalazione nel cancro al seno

Sebbene i recettori PRLR ed ERBB siano regolatori critici dei normali processi di sviluppo, come la crescita e la morfogenesi delle ghiandole mammarie, è diventato sempre più evidente che la loro disregolazione, a causa della sovraespressione e/o delle mutazioni, porta allo sviluppo del cancro. Diversi studi hanno indicato che la sovraespressione dei recettori PRLR, EGFR e HER2 nei tumori al seno promuove la progressione del tumore attraverso le loro vie di segnalazione a valle [11,59,60,61,62]. In un recente studio eseguito su campioni di tumore al seno di pazienti, è stata osservata la co-espressione di PRLR con il recettore per il fattore di crescita trasformante beta (TGF β R) nel sottotipo molecolare di HER2+ e del carcinoma mammario luminale. Livelli di espressione più elevati di PRLR sono stati trovati nei sottotipi di cancro al seno HER-2, luminale A e luminale B [11]. Nelle donne in postmenopausa con aumento della PRL e della PRLR vi è un aumentato rischio di sviluppare tumori al seno e metastasi. La PRLR è espressa a un livello più alto nei tumori rispetto ai tessuti normali circostanti con la massima espressione nel 70-95% dei tumori primari della mammella [63,64,65]. L'attivazione del PRLR promuove lo sviluppo del tumore mammario nei topi transgenici che sovraesprimono il gene PRL [59].

La sovraespressione di EGFR/ERBB1 è osservata nel 15-30% dei pazienti con cancro al seno ed è collegata alle dimensioni del tumore e agli esiti clinici negativi [62]. Anche HER2 è sovraespresso nel 20-30% dei tumori al seno, in particolare nel carcinoma duttale [52]. Inoltre, l'amplificazione di EGFR e HER2 dopo chirurgia del cancro al seno favorisce la metastasi e ha un notevole valore prognostico come biomarcatore per il carcinoma mammario invasivo [66]. L'amplificazione di HER2 facilita la segnalazione iperattivata che a sua volta sovraregola la ciclina D1, portando a proliferazione cellulare [52]. La ciclina D1 può essere attivata anche tramite segnalazione PRL/PRLR. Ciò mostra chiaramente che le cascate di segnalazione attivate da PRLR, EGFR e HER2 si sovrappongono e condividono vie comuni che possono indurre attivare più effettori o geni bersaglio a valle.

Molteplici prove hanno mostrato il dialogo tra le vie di segnalazione PRLR ed EGFR nel cancro al seno. PRL ed EGF attraverso i loro recettori affini inducono sinergicamente le vie di segnalazione che promuovono la proliferazione, la sopravvivenza e l'invasione delle cellule del cancro al seno [67,68].

Abbiamo dimostrato che PRL/PRLR induce la fosforilazione di HER2 attivandolo [31]. Questo dialogo tra la segnalazione PRLR e HER2 facilita ulteriormente la sovraregolazione della trascrizione PRLR, e quindi la sua sovraespressione.

Ma è interessante anche notare che abbiamo anche scoperto che EGF/EGFR nelle cellule del cancro al seno può indurre la trascrizione di PRLR attraverso le vie di segnalazione che portano alla fosforilazione e quindi attivazione di STAT5b [69]. STAT5 attivato si trasloca nel nucleo per guidare l'espressione di specifici geni bersaglio coinvolti nella proliferazione, differenziazione e sopravvivenza. Inoltre, è noto che l'aumento dell'attività di EGFR e HER2 promuove l'attivazione costante di STAT3, che porta alla progressione del tumore e alla sopravvivenza [53,70].

La PRL promuove la motilità cellulare in diverse linee cellulari di cancro al seno mediate dall'EGF [71]. Uno studio di Huang et al. indica che PRL/PRLR può anche indurre la fosforilazione di EGFR e HER2 [67]. La PRL si è sinergizzata con l'EGF per attivare le vie di segnalazione a cascata.

Nel loro insieme, abbiamo analizzato le prove esistenti del dialogo di segnalazione PRLR e EGFR/HER2 e su come le loro chinasi di segnalazione a valle interagiscono tra loro per attivare diversi geni bersaglio. Queste vie di segnalazione a valle interconnesse attivate dalla cooperazione EGFR/HER2 e PRLR possono migliorare la proliferazione, la sopravvivenza, la migrazione e l'invasività delle cellule del cancro al seno (Figura 3).

Conclusioni e prospettive future

In questa recensione, abbiamo fornito prove a sostegno del ruolo significativo di PRLR ed EGFR e della loro dialogo nello sviluppo, nella crescita e nella sopravvivenza del tumore al seno. PRL tramite PRLR può attivare le vie di segnalazione a valle di HER2. Questo dialogo con l'aiuto di altre cascate a valle può migliorare ulteriormente l'attivazione del recettore dell'estrogeno indipendentemente dall'estrogeno. Oltre a ciò, PRL può aumentare sinergicamente la segnalazione di EGF/EGFR nelle cellule del cancro al seno. Sia PRLR che EGFR possono interagire e attivarsi direttamente con STAT5, che a sua volta guida l'espressione di bersagli che portano alla proliferazione e alla sopravvivenza del tumore. Il dialogo tra PRLR e EGFR/HER2 è associato a una prognosi sfavorevole e a una resistenza terapeutica nei pazienti con tumore al seno. Un numero significativo di pazienti con carcinoma mammario sviluppa resistenza alle terapie endocrine, spesso con conseguente recidiva del tumore. La resistenza alle terapie endocrine è associata a vie di segnalazione potenziate, sovraespressione di HER2 e attivazione di altri fattori di crescita oncogeni. Anche con il successo del trattamento con trastuzumab, una parte significativa dei pazienti sviluppa resistenza a questo farmaco e mostra una recidiva del cancro entro 1 anno dal trattamento. L'iperattivazione di alcune vie di segnalazione a valle di HER2 è stata spesso osservata in pazienti con carcinoma mammario resistenti a trastuzumab [72]. Inoltre, le mutazioni nel gene HER2 sono anche un noto meccanismo di resistenza intrinseco e acquisito. Queste possono essere mutazioni attivanti l'HER2 e altre mutazioni possono impedire il legame di trastuzumab. Negli ultimi anni sono state stabilite terapie multiple mirate all'HER2, inclusi gli inibitori della tirosin-chinasi come lapatinib, neratinib, tucatinib e pyrotinib. Questi farmaci che colpiscono complessivamente più recettori (EGFR, HER2 e HER4) sono stati studiati nelle fasi iniziali e avanzate del cancro al seno e hanno mostrato alcuni risultati promettenti [73]. Nel caso della PRLR, ci sono stati solo pochi tentativi di successo nello sviluppo di potenziali inibitori terapeutici di piccole molecole o anticorpo monoclonale per bloccare la proliferazione cellulare indotta dalla segnalazione di PRLR nelle linee cellulari del cancro al seno.

Recentemente, sono stati identificati due inibitori che sono in grado di legarsi al dominio extracellulare di PRLR, abrogare l'invasione cellulare e la proliferazione indotta da PRL. Una molecola ha ridotto drasticamente la crescita tumorale in xenotrapianti di tumori al seno secernenti prolattina [74]. In uno studio clinico di fase I su un anticorpo monoclonale umanizzato (mAb) che si lega al PRLR non ha mostrato un esito favorevole sebbene si sia rivelato molto efficace nello studio preclinico [75]. Pertanto, i trattamenti simultanei mirati alla via di segnalazione di PRLR e HER2 possono fornire risultati migliori nell'inibire efficacemente la crescita del tumore al seno e migliorare il periodo di resistenza/recidiva endocrina. Uno studio che ha utilizzato una molecola antagonista del recettore della prolattina (G129R) e trastuzumab (anticorpo monoclonale mirato a HER2) come terapia di combinazione sull'inibizione delle cellule del cancro al seno HER2+ e sul modello di xenotrapianto di topi nudi ha mostrato l'inibizione della proliferazione cellulare [76]. Inoltre, la combinazione degli inibitori di vie di segnalazioni specifiche con la terapia endocrina ha dimostrato di invertire potenzialmente la resistenza al trastuzumab nei pazienti HER2+ e al carcinoma mammario metastatico nei primi studi clinici [77]. Una combinazione razionale di agenti terapeutici basata sul profilo della malattia sarebbe più vantaggiosa per i malati di cancro al seno.