

Titolo: Significato biologico della prolattina nei tumori ginecologici - Biological Significance of Prolactin in Gynecological Cancers

Codice: PRL002

Autore: Levina et al.

Data: 2009

Rivista: Cancer Research 69(12): 5226–5233

Argomento: prolattina

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4652>

URL: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/69/12/5226.long>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2021/07/19/prl002-levina-et-al-2009/>

Parole chiave: prolattina, recettore della prolattina, oncogene Ras, carcinoma uterino, endometrio

Tumore: carcinoma uterino e endometriale

Traduzione: tradotte le sezioni "introduzione" e "discussione" con minime semplificazioni. Tradotto il riassunto in modo fedele

Punti di interesse

La prolattina (PRL) è una piccola proteina coinvolta in più di 300 funzioni separate, tra cui lo sviluppo della ghiandola mammaria, l'allattamento, l'impianto e la gravidanza, l'angiogenesi e la regolazione della funzione immunitaria. È sia un ormone circolante che una citochina, ovvero una piccola proteina con funzione di mediatore/regolatore. Le citochine possono essere considerati anche molecole di segnalazione. La PRL è secreta dalla ghiandola pituitaria e da più siti non ipofisari, comprese le cellule follicolari ovariche umane, le cellule stromali dell'endometrio umano e i normali linfociti del sangue periferico. La sintesi della PRL extrapituitaria è guidata da un promotore diverso dalla sua controparte pituitaria, sebbene la struttura amminoacidica della PRL pituitaria ed extrapituitaria sembra essere identica. La PRL avvia la segnalazione legandosi al suo recettore affine, PRLR attivando diverse vie biochimiche di segnalazione.

La prolattina svolge un ruolo nei tumori della mammella, della prostata e del colon-retto attraverso la produzione locale e/o l'accumulo locale. Sono stati segnalati livelli elevati di PRL sierica nei tumori ovarici e dell'endometrio, indicando un potenziale ruolo della PRL nella carcinogenesi dell'endometrio e dell'ovaio. In questo studio fatto su sieri di pazienti oncologici, e su linee cellulari di carcinomi all'endometrio e ovarico, è stato dimostrato che

- i livelli sierici di PRL sono significativamente elevati nelle donne con una forte storia familiare di cancro ovarico
- un'espressione drammaticamente aumentata del recettore PRL nei tumori ovarici ed endometriali, nonché nell'iperplasia endometriale, a significare l'importanza della segnalazione PRL in condizioni maligne e precancerose.
- l'mRNA della PRL è espresso nei tumori ovarici ed endometriali, indicando la presenza di una produzione autocrina locale di prolattina
- il legame della prolattina con il suo recettore attiva diverse vie di segnalazione e comporta la produzione di fattori di trascrizione (ovvero proteine coinvolte nella trascrizione del DNA)
- la PRL induce la proliferazione cellulare nelle linee cellulari di carcinoma ovarico ed endometriale e protegge le cellule dall'apoptosi indotta dalla chemioterapia
- in linee cellulari umane, ovariche e endometriali immortalizzate, il trattamento con PRL ha determinato l'attivazione dell'oncogene RAS, e se sottoposte a trattamento prolungato con PRL sono stati osservati cambiamenti nella morfologia cellulare accompagnati da un drammatico aumento della loro capacità di formare cloni.

Traduzione articolo

Riassunto

Vi sono prove crescenti che la prolattina (PRL), un ormone/citochina, svolge un ruolo nei tumori della mammella, della prostata e del colon-retto attraverso la produzione o l'accumulo locale. Sono stati segnalati livelli elevati di PRL sierica nei tumori ovarici e dell'endometrio, indicando un potenziale ruolo della PRL nella carcinogenesi dell'endometrio e dell'ovaio. In questo studio, dimostriamo che i livelli sierici di PRL sono significativamente elevati nelle donne con una forte storia familiare di cancro ovarico. Mostriamo un'espressione drammaticamente aumentata del recettore PRL nei tumori ovarici ed endometriali, nonché nell'iperplasia endometriale, a significare l'importanza della segnalazione PRL in condizioni maligne e precancerose. L'mRNA della PRL è espresso nei tumori ovarici ed endometriali, indicando la presenza di una produzione autocrina. La PRL ha potentemente indotto la proliferazione in diverse linee cellulari di cancro ovarico ed endometriale. Il legame della PRL al suo recettore è stato seguito da una rapida fosforilazione di ERK1/2, MEK-1, STAT3, CREB, ATF-2, and p53 e l'attivazione di 37 fattori di trascrizione in cellule di carcinoma ovarico ed endometriale. La PRL ha anche attivato l'oncogene Ras in queste cellule. Quando cellule epiteliali ovariche normali immortalizzate umane sono state esposte cronicamente a PRL, si è verificata una trasformazione maligna manifestata dalla capacità acquisita delle cellule trasformate di formare cloni, crescere in agar morbido e formare tumori nei topi SCID. L'efficienza della trasformazione è stata ridotta da un inibitore di Ras, fornendo la prova che la trasformazione indotta da PRL utilizza il percorso di Ras. In sintesi, presentiamo risultati che indicano un ruolo importante della PRL nella carcinogenesi ovarica ed endometriale. La PRL può rappresentare un fattore di rischio per i tumori ovarici ed endometriali.

Introduzione

La prolattina (PRL) è una proteina di 23 kDa che ha una doppia funzione: come ormone circolante e come citochina. Secondo quanto riferito, la PRL è coinvolta in più di 300 funzioni separate, tra cui lo sviluppo della ghiandola mammaria, l'allattamento, l'impianto e la gravidanza, l'angiogenesi e la regolazione della funzione immunitaria (1). La PRL è secreta dalla ghiandola pituitaria e da più siti non ipofisari, comprese le cellule follicolari ovariche umane, le cellule stromali deciduallizzate dell'endometrio umano e i normali linfociti del sangue periferico (2). La sintesi della PRL extrapituitaria è guidata da un promotore diverso dalla sua controparte pituitaria (3), sebbene la struttura amminoacidica della PRL pituitaria ed extrapituitaria sembri essere identica (4). PRL avvia la segnalazione legandosi al suo recettore affine, PRLR attivando diverse vie biochimiche di segnalazione (6).

Vi sono prove crescenti che la PRL svolga un ruolo causale in diversi tipi di cancro attraverso la produzione o l'accumulo locale. Nei roditori, l'iperprolattinemia è correlata all'aumento della carcinogenesi mammaria (7,8) e la somministrazione di PRL induce tumori mammari e sostiene la crescita tumorale indotta da cancerogeni (9). La dopamina è l'inibitore fisiologico della produzione di PRL. Recentemente, in un ampio studio di coorte retrospettivo, l'uso di antagonisti della dopamina (antipsicotici) ha determinato un aumento del 16% del carcinoma mammario, con una relazione dose-risposta tra dosi cumulative e maggior rischio (10). È stata osservata un'associazione positiva significativa tra i livelli plasmatici di PRL e il rischio di cancro al seno in postmenopausa (11,12). È stata anche documentata l'associazione di elevati livelli sierici di PRL con il cancro alla prostata (13).

Livelli elevati di PRL sono stati recentemente riportati nei sieri di pazienti con tumori ovarici (14) ed endometriali (15). Ipotizziamo che un aumento della PRL sierica possa essere un fattore di

rischio per i tumori ovarici ed endometriali. Proponiamo un meccanismo mediante il quale la PRL promuove la carcinogenesi attivando l'oncogene Ras, inducendo così la trasformazione maligna delle cellule portatrici di mutazioni nei geni oncosoppressori. Verifichiamo questa ipotesi analizzando l'espressione differenziale e la risposta all'asse PRL/PRLR nelle cellule di carcinoma ovarico ed endometriale umano.

Discussione

In questo studio, mostriamo il potenziale ruolo critico di un ormone/citochina, PRL, come promotore del tumore e fattore di rischio nei tumori ovarici ed endometriali. I livelli sierici di PRL sono drammaticamente elevati nelle donne affette da tumori ovarici ed endometriali, rendendolo un forte biomarcatore per questi tumori (14,15). L'uso in questo studio di campioni prelevati prima del ricovero per anestesia e chirurgia elimina l'effetto di questi fattori confondenti che hanno dimostrato di aumentare la PRL sierica (25). Sebbene si possa suggerire che un'elevata PRL ematica possa riflettere un aumento della produzione di ormoni ipofisari a causa dello stress correlato alla diagnosi del cancro, diverse linee di prove lo contestano. Innanzitutto, come mostriamo qui, la PRL circolante è elevata in misura diversa in diversi tumori. In secondo luogo, diversi studi sull'aumento della PRL nel sangue indotto dallo stress in soggetti sani hanno concluso che le risposte della PRL allo stress puramente psicologico sono raramente osservate (26,27).

Abbiamo osservato un drammatico aumento dell'espressione della PRLR nei tumori sia ovarici che endometriali rispetto ai tessuti sani, indicando un ruolo critico della segnalazione della PRL per la crescita e il mantenimento del tumore. Sebbene la stessa PRL non fosse sovra-espressa né nell'endometrio canceroso né nell'epitelio ovarico, alti livelli sierici di PRL dovrebbero essere sufficienti per attivare la segnalazione della PRL nei tumori. Questi livelli aumentati di PRL sierica devono provenire dall'ipofisi o da fonti extrapituitarie alternative come i linfociti.

Una significativa up-regolazione dei PRLR potrebbe essere responsabile di un aumento del segnale PRL nei tumori ovarici ed endometriali, portando ad un aumento della proliferazione tumorale e della sopravvivenza cellulare. Inoltre, la PRL può svolgere diversi altri ruoli attivi nello sviluppo del tumore stimolando l'angiogenesi (28) e attivando percorsi coinvolti nell'adesione e nella motilità cellulare (29,30). Abbiamo osservato una correlazione inversa tra grado del tumore ed espressione di PRLR sia nei tumori ovarici che endometriali e nessuna associazione di PRLR con lo stadio del cancro. Una relazione simile con il grado del tumore è stata riportata nel cancro alla prostata, dove i focolai all'interno di tumori di alto grado hanno mostrato una minore espressione del recettore rispetto ai carcinomi di grado inferiore di Gleason (31). Questi risultati possono suggerire che la PRL è importante nello sviluppo della trasformazione neoplastica precoce ma non nella progressione dei tumori di grado superiore. Nel cancro al seno, non è stata trovata alcuna associazione tra l'espressione della PRLR e lo stadio del cancro o il grado del tumore (32). Abbiamo osservato un'elevata espressione di PRLR nell'iperplasia endometriale, considerata il precursore patologico del cancro dell'endometrio (33). Questi risultati potrebbero indicare che l'attivazione della segnalazione PRL potrebbe essere un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro dell'endometrio. Sebbene l'espressione di PRLR fosse elevata anche nell'endometrite, l'intensità della colorazione era debole. PRLR è indotto da citochine infiammatorie, fattore di necrosi tumorale- α , interleuchina-1 β e IFN γ (34), e questa associazione può indicare un possibile meccanismo attraverso il quale l'infiammazione può contribuire alla carcinogenesi.

Abbiamo inoltre dimostrato che la PRL esogena può, infatti, guidare la trasformazione delle cellule epiteliali ovariche tramite l'attivazione di Ras. Il processo di cancerogenesi potrebbe essere suddiviso in almeno tre fasi: iniziazione, promozione e progressione (35). La completa

trasformazione richiede la sovra espressione di almeno due oncogeni in combinazione con l'inattivazione dei geni oncosoppressori e di altri elementi regolatori della crescita. Abbiamo ipotizzato che la PRL, attivando potentemente l'oncogene Ras, possa svolgere un ruolo nella promozione della carcinogenesi ovarica o endometriale. Abbiamo utilizzato due linee cellulari umane, cellule epiteliali ovariche e fibroblasti uterini, immortalati mediante trasfezione con hTERT cDNA (22,24). L'ulteriore introduzione di H-ras o K-ras in queste cellule immortalizzate ha portato alla trasformazione completa (22). Ci aspettavamo quindi che l'esposizione cronica a PRL potesse attivare Ras e provocare una trasformazione maligna di queste cellule. Quando le cellule immortalizzate sono state sottoposte a incubazione prolungata con PRL, abbiamo osservato cambiamenti nella morfologia cellulare accompagnati da un drammatico aumento della capacità clonogenica e della capacità di supportare la formazione di colonie in agar semi-solido. Concludiamo che queste cellule sono state guidate alla completa trasformazione da PRL esogena. La capacità delle cellule trattate con PRL di formare tumori nei topi SCID fornisce un'ulteriore prova di questa attività di trasformazione. L'attività di trasformazione della PRL mediata da Ras potrebbe essere ulteriormente amplificata attraverso diversi meccanismi. L'attivazione di Ras può portare alla stabilizzazione del PRLR (36). La PRL può indurre segnali del fattore di crescita insulino-simile (IGF)-I e IGF-II (37) che a sua volta stimola l'espressione del gene PRL mediante un meccanismo Ras-dipendente (38).

In sintesi, i nostri risultati indicano un ruolo importante della PRL nella carcinogenesi ovarica ed endometriale. Gli sforzi in corso dovrebbero cercare di caratterizzare il ruolo della PRL in percorsi carcinogenici specifici e non specifici. Tale lavoro potrebbe portare all'uso della PRL come fattore di rischio per tumori ovarici, endometriali e potenzialmente altri.